

DIE BEDEUTUNG DES  $H_2$ - ATEMTESTS IN DER  
DIAGNOSTIK DER KOHLENHYDRAT - MALABSORPTION  
IM SÄUGLINGS- UND KINDESALTER

CHRISTIAN BRÜCKMANN

1986

*Les  
München*



Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Die Bedeutung des  $H_2$ - Atemtests in der Diagnostik der  
Kohlenhydrat - Malabsorption im Säuglings - und Kindesalter

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Christian Brückmann

aus

Augsburg

Jahr

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| Berichterstatter:           | Prof. Dr. K. Harms     |
| Mitberichterstatter:        | Prof. Dr. H.-B. Hadorn |
| Dekan:                      | Prof. Dr. W. Spann     |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 25. 3. 1986            |

## Inhalt

|                                                                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I. Einleitung .....                                                                                                                                                        | 1  |
| 1. Herkömmliche Untersuchungsmethoden<br>zur Abklärung eines Kohlenhydrat-<br>malabsorptionssyndroms im Kindes-<br>alter .....                                             | 1  |
| 2. Der $H_2$ - Atemtest bei Erwachsenen ....                                                                                                                               | 5  |
| 3. Der $H_2$ - Atemtest bei Kindern .....                                                                                                                                  | 6  |
| II. Zielsetzungen der Arbeit .....                                                                                                                                         | 6  |
| III. Material und Methoden .....                                                                                                                                           | 7  |
| IV. Die Gewinnung expiratorischer Gasproben.                                                                                                                               | 9  |
| 1. Einleitung und Aufgabenstellung .....                                                                                                                                   | 9  |
| 2. Experimenteller Ansatz und Ergebnisse                                                                                                                                   | 13 |
| V. $H_2$ - Produktionsverhalten 45 gastroen-<br>terologisch unauffälliger Säuglinge<br>unter altersgemäßer Normalkost, so-<br>wie nach Gabe von Laktulose .....            | 26 |
| 1. Einleitung und Fragestellung .....                                                                                                                                      | 26 |
| 2. Patienten und Methoden .....                                                                                                                                            | 28 |
| 3. Ergebnisse .....                                                                                                                                                        | 30 |
| 4. Diskussion .....                                                                                                                                                        | 35 |
| VI. Vergleich der Ergebnisse des $H_2$ - Atem-<br>tests mit Disaccharidasenbestimmungen<br>bei Patienten mit Verdacht auf eine<br>chronische Disaccharidmalabsorption .... | 41 |
| 1. Patienten und Methoden .....                                                                                                                                            | 41 |
| 2. Ergebnisse und Diskussion .....                                                                                                                                         | 42 |

|       |                                                                                                                       |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| VII.  | Zusammenstellung der Beurteilungs-<br>probleme sowie mögliche Indikationen<br>für den H <sub>2</sub> - Atemtest ..... | 47 |
| VIII. | Zusammenfassung .....                                                                                                 | 49 |
| IX.   | Literaturverzeichnis .....                                                                                            | 52 |
| X.    | Anhang .....                                                                                                          | 66 |
| XI.   | Danksagung .....                                                                                                      | 75 |
| XII.  | Lebenslauf .....                                                                                                      | 76 |

## I. EINLEITUNG

Seit jeher sah sich der Pädiater in der Diagnostik einer Disaccharidmalabsorption großen Problemen gegenüber. Ein kurzer Überblick über die bisher zur Diagnosesicherung vorgeschlagenen Tests soll zeigen, daß diese Schwierigkeiten bis heute noch keineswegs überwunden werden konnten.

### I.1. Herkömmliche Untersuchungsmethoden zur Abklärung eines Kohlenhydratmalabsorptionssyndroms im Kindesalter

Weite Verbreitung fand zunächst der sogenannte Laktosetoleranztest, bei dem nach der Einnahme von 2g/kg KG Laktose (maximal 50 g) in halbstündigen Abständen die Glukosekonzentration im Blut bestimmt wurde (27). Ein Blutglukoseanstieg von weniger als 20 mg/100 ml sollte dabei für eine Laktosomalabsorption beweisend sein, wobei zur Differenzierung zwischen einer mangelhaften Aufspaltung des Disaccharids in seine Einzelbestandteile Glukose und Galaktose, und einer ungenügenden Absorption dieser Einzelbestandteile eine Wiederholung des Tests mit 1 g/kg KG des jeweiligen Monosaccharids vorgeschlagen wurde. Abgesehen davon, daß der Test aufgrund der notwendigen, zahlreichen Blutentnahmen unangenehm und besonders für Kinder belastend ist, wurde er inzwischen auch von mehreren Autoren in seiner Aussagekraft angezweifelt (50, 31, 23, 26, 15). Immer wieder wurde dabei auf das Fehlen einer befriedigenden Korrelation zwischen klinischen Intoleranzzeichen und den Ergebnissen des Absorptionstests hingewiesen. Hierfür wurden insbesondere individuelle Unterschiede in der Verstoffwechslung absorbierter Kohlenhydrate verantwortlich gemacht. Modifikationen des Tests sind beschrieben, verbessern jedoch kaum dessen Prägnanz ( Bestim-

mung der Blutglukose aus kapillärem Blut; 41), erfordern zusätzlichen invasiven diagnostischen Aufwand (direkte Laktoseinstillation ins Duodenum; 33), oder verbieten sich im Rahmen der Kinderheilkunde aufgrund der Art der zu treffenden Maßnahmen (Laktosetoleranztest im Kombination mit Äthanolgabe und anschließender Galaktosebestimmung; 29).

Als weiteres diagnostisches Mittel zur Erkennung einer intestinalen Kohlenhydratintoleranz werden verschiedene Stuhluntersuchungen durchgeführt. Diesen Tests liegt die Vorstellung zugrunde, daß bei einem Mangel an im Bürstensaum der Dünndarmmukosa gebildeten Disaccharidasen die mit der Nahrung angebotenen Disaccharide unverändert das Kolon erreichen. Abhängig von der im Kolon anzutreffenden Bakterienflora werden sie nun entweder direkt mit dem Stuhl ausgeschieden, oder durch den bakteriellen Einfluß zu Milchsäure und anderen organischen Säuren, sowie  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2$  abgebaut (25). Direkt ausgeschieden können sie als reduzierende Substanzen leicht mit der klinisch weit verbreiteten, durch Kerry und Anderson modifizierten Clinitest-Methode (32) nachgewiesen werden. Hierbei werden ein Teil flüssigen Stuhls mit zwei Teilen Leitungswasser gemischt und 15 Tropfen dieser Suspension in einem Reagensglas mit einer Clinitest-Tablette versetzt. Nach Ablauf der Reaktion wird das Resultat an der auch für den Urinzucker verwendeten Farbskala abgelesen. 1/4 % Zuckerausscheidung oder weniger gilt als normal, 1/4 - 1/2 % ist suspekt, über 1/2 % Zuckerausscheidung soll pathologische Gegebenheiten widerspiegeln. Falsch positive Ergebnisse des Clinitests lassen sich insbesondere für Säuglinge erwarten, die ausschließlich mit Muttermilch ernährt werden; mit falsch negativen Ergebnissen muß etwa im Falle eines isolierten Saccharase - Isomaltasemangels gerechnet werden, da sich Saccharose als nicht reduzierendes Disaccharid in un-

veränderter Form nicht mit der Clinitest - Methode nachweisen läßt. Erst nach Hydrolyse einer Stuhlprobe mit 0,1 n HCl kann Saccharose auch im Clinitest erfaßt werden. Malabsorptionszustände, bei denen Disaccharide durch die bakterielle Fermentation im Kolon weitgehend abgebaut werden, entgehen dem Nachweis mit der Clinitest - Methode. Gewisse Vorteile gegenüber der Clinitest - Methode bietet die spezifischere Stuhlchromatographie (18), mit der etwa auch die nicht-reduzierende Saccharose ohne weitere Modifikationen der Stuhlprobe identifiziert werden kann. Insgesamt jedoch lassen sich entscheidende zusätzliche Informationen durch chromatographische Verfahren nur selten gewinnen (2).

Spaltprodukte einer bakteriellen Vergärung nicht absorbierter Kohlenhydrate lassen sich durch verschiedene Methoden im Stuhl nachweisen. Da es sich überwiegend um organische Säuren handelt, kann schon eine einfache Untersuchung des Säuregehalts einer Stuhlprobe mit Universal - Indikatorpapier Rückschlüsse ermöglichen. Ein pH - Wert unter 5,5 gilt dabei als Hinweis auf das Vorliegen einer Kohlenhydratmalabsorption (62). Allerdings müssen auch hier die Stühle von gesunden, mit Frauenmilch ernährten Säuglingen als Ausnahme angeführt werden, bei denen auch ein pH - Wert unter 4,5 durchaus als normal anzusehen ist. Ein falsch negatives Ausfallen der Stuhl - pH - Untersuchungen ist für den Fall zu erwarten, daß bei vorliegender Kohlenhydratmalabsorption die Bakterienflora des Dickdarms keine Umwandlung der anfallenden Zuckermoleküle in organische Säuren ermöglicht.

Spezifischer als die pH - Untersuchung ist die Stuhl - Milchsäurebestimmung nach Weijers (63), die jedoch im wesentlichen mit den gleichen Mängeln hinsichtlich falsch positiver und falsch negativer Ergebnisse behaftet ist.

Auch wenn sich insbesondere durch eine Kombination der beschriebenen Stuhluntersuchungen oft wertvolle Informationen

gewinnen lassen, so führen Stuhluntersuchungen allein doch selten zu einer endgültigen Klärung fraglicher Malabsorptionszustände und sollten deshalb nach Ansicht mehrerer Autoren zurückhaltend interpretiert werden (42, 50, 40, 60, 15).

Eine direkte Methode zur Beurteilung der intestinalen Enzymaktivität stellt die Bestimmung der Disaccharidasenaktivität in einem mittels einer Dünndarmsaugbiopsie gewonnenen Gewebsstück dar (13, 45). Hieraus lassen sich mit Sicherheit aussagekräftige Erkenntnisse vor allem über einen primären, genetisch verankerten Disaccharidasenmangel gewinnen, bei dem der gesamte Dünndarm gleichmäßig betroffen ist. Andererseits wurde von mehreren Autoren darauf hingewiesen, daß sich beim wesentlich häufigeren, sekundären Enzymmangel aufgrund einer die Schleimhaut schädigenden Grunderkrankung (z.B. Enteritis, Zöliakie, Kuhmilchproteinintoleranz) Probleme in der Beurteilung der Enzymaktivitäten ergeben, da durch die Biopsie nur Aufschlüsse über einen eng umgrenzten Dünndarmabschnitt vorliegen, sich jedoch keine Aussagen über die funktionelle Gesamtkapazität des Dünndarms treffen lassen (31, 20, 28). So ist es bekannt, daß bei der Zöliakie vor allem die durch die Biopsie erfaßten, proximalen Dünndarmabschnitte von der Schädigung betroffen sind, während die im Ileum noch vorhandenen Restenzymaktivitäten durchaus eine ausreichende Disaccharidabsorption gewährleisten können (40, 26, 54).

Nur am Rande erwähnt seien noch der  $^{14}\text{CO}_2$ -Atemtest nach Salmon und Sasaki (56, 57), der Laktose - Bariumtest nach Mc Neish (44), sowie der Dünndarm - Perfusionstest nach James (30), bei denen jedoch der Aufwand bzw. die Belastung in keinem sinnvollen Verhältnis zu den letztlich zu gewinnenden Erkenntnissen zu stehen scheinen (31, 51).

## I.2. Der $H_2$ - Atemtest bei Erwachsenen

Mit der Entwicklung des  $H_2$ - Atemtestes wurde ein völlig neuer Weg zum Nachweis einer Disaccharidmalabsorption beschritten. Kohlenhydrate, die z.B. aufgrund eines Disaccharidasenmangels im Dünndarm nicht zur Absorption gelangen, erreichen das Kolon, wo sie im Rahmen eines bakteriellen Vergärungsprozesses in unterschiedlichem Ausmaß zu kurzkettigen organischen Säuren, Kohlendioxid und gasförmigem Wasserstoff abgebaut werden (8, 35, 12). Ungefähr 14% ( $\pm 4,5$  %) des hierbei anfallenden Wasserstoffs werden durch die Dickdarmwand absorbiert, gelangen in gelöster Form über den Kreislauf in die Lungen und lassen sich in der Ausatemungsluft quantitativ mittels gaschromatographischer Methoden erfassen (35). Die restlichen 86% gehen als Winde ab. Es wurde nachgewiesen, daß - von relativ seltenen Fällen pathologischer Dünndarmbesiedelung abgesehen - die Wasserstoffproduktion tatsächlich auf das Kolon beschränkt ist (35). Auch die Beobachtung fehlender  $H_2$ - Produktion keimfrei gehaltener Ratten (34), sowie bei menschlichen Neugeborenen (36) unterstreicht die Rolle der intestinalen Bakterienflora als einzigem Herkunftsort nachweisbarer  $H_2$ - Produktion, zumal kein Stoffwechselweg bekannt ist, bei dem  $H_2$  im menschlichen Organismus entsteht. Bond stellte fest, daß die Gesamtwasserstoffexkretion durch die Ausatemungsluft signifikant mit der Menge des dem Kolon angebotenen Kohlenhydrats korrelierte (5).

Mehrere Autoren (36, 5, 51) versuchten die Erkenntnis der  $H_2$ - Freisetzung aus unverdauten Kohlenhydraten, dessen Abatmung und gaschromatographischen Nachweis klinisch für die Diagnostik der intestinalen Kohlenhydratintoleranz einzusetzen. Dabei erwies sich der  $H_2$ -Atemtest - zunächst für

den Bereich der Erwachsenenmedizin - als verlässlichstes Kriterium bei der Beurteilung der adulten Form eines Laktasemangels (51).

### I.3. Der $H_2$ - Atemtest bei Kindern

Da sich der  $H_2$ - Atemtest aufgrund seiner hohen Sensitivität und seiner äußerst geringen Invasivität von allen anderen Diagnosemöglichkeiten deutlich abhebt, lag die Anwendung des  $H_2$ - Atemtestes auch für die Kinderheilkunde nahe. Erste Veröffentlichungen über Erfahrungen mit der Anwendung des  $H_2$ - Atemtestes in der Pädiatrie waren sehr erfolgversprechend (40, 15, 60), während Darstellungen jüngerer Datums eher auf Schwierigkeiten in der Interpretation der Testergebnisse verweisen (38, 22, 55). Bis zu einem gewissen Grad lassen sich gegensätzliche Auffassungen möglicherweise durch die Problematik begründen, die in der Abnahme von Ausatemungsluft kleiner Kinder, und insbesondere bei Säuglingen liegt. Auch deutliche, möglicherweise altersabhängige Schwankungen der Angaben über Normalwerte der Wasserstoffproduktion (46, 40, 15, 38) bedürfen einer Klärung.

## II. Zielsetzungen der Arbeit

Abschnitt IV der vorliegenden Arbeit wird sich somit näher mit den Schwierigkeiten bei der Gewinnung expiratorischer Gasproben in der Kinderheilkunde auseinandersetzen.

In Teil V werden die Wasserstofftagesprofile von 45 gastroenterologisch unauffälligen Säuglingen beschrieben, und diese dem  $H_2$ - Produktionsverhalten derselben Säuglinge nach Gabe des synthetischen, nicht resorbierbaren Disaccharids Lak-

tulose (  $\beta$  - Galaktosido - Fruktose ) gegenübergestellt. Angestrebt wird hiermit eine Erstellung von Normalwerten für diese, bisher wenig untersuchte Altersgruppe.

In Abschnitt VI der Arbeit werden die Ergebnisse von 21 Disaccharidasenbestimmungen bei 19 einer Disaccharidmalabsorption verdächtigten Kindern aller Altersstufen mit Ergebnissen der  $H_2$ - Atemteste derselben Kinder nach Gabe des entsprechenden Disaccharids verglichen.

### III. Material und Methoden

Die  $H_2$ - Bestimmungen erfolgten mittels eines Beckman GCM - Gaschromatographen mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor bei  $70^\circ C$  ( Probenmenge 5 ml, Filamentstromstärke 200 mA ). Die 1,2 m langen Kolonnen ( Material V2A ) mit einem Innendurchmesser von  $1/4$  " waren mit einem Molekularsieb  $5 \text{ \AA}$ , 60/80 mesh bepackt. Als Trägergas wurde Argon mit einer Durchflußrate von 50 ml / min verwendet. Während des gesamten Versuchsprogramms wurde die Meßgenauigkeit des Geräts an jedem Versuchstag mit Hilfe eines Eichgases mit einer  $H_2$ - Konzentration von 50 ppm ( Linde Gase ) überprüft, und die vom Hersteller des Gaschromatographen angegebene Meßgenauigkeit von  $\pm 2$  ppm  $H_2$  dabei stets bestätigt. Mit dem Gerät konnten  $H_2$ - Konzentrationen bis herunter zu 1 ppm erfaßt werden. Die Aufzeichnung der Meßwerte erfolgte mit einem Beckman Ten - Inch Laboratory Potentiometric Recorder bei einem Vorschub von 1 inch / min.

$CO_2$ - Messungen wurden mit einem AVL Gas - Check 937 C durchgeführt, dessen Eignung nicht nur zur Blutgasanalyse, sondern auch zur Analyse gasförmiger Proben uns vom Hersteller bestätigt wurde. Diese Eignung konnte auch experimentell be-

legt werden ( s.u. ). Bei jeder Messung wurden etwa 5 ml Gasvolumen aus der für die  $\text{CO}_2$ - Messungen verwendeten Glas-spritze ( s.u. ) unter leichtem Druck langsam in den vorgesehenen Einfüllstutzen eingegeben. Die Ablesung des im Sichtfenster des Geräts digital angezeigten  $\text{CO}_2$ - Partialdruckes erfolgte, wenn das Aufleuchten des entsprechenden Kontroll-lämpchens die Beendigung des Meßvorgangs signalisierte. Ein weiteres, sehr langsames Absinken des angezeigten  $\text{CO}_2$ - Partialdruckes während der folgenden Minuten ist möglicherweise auf eine Verdünnung der Gasprobe mit Außenluft zurückzuführen und wurde bei der Dokumentation der Werte vernachlässigt.

Auf die zur Abnahme der Ausatemungsluft verwendeten Methoden wird an späterer Stelle noch einzugehen sein. Bei jeder Analyse wurden etwa 50 ml Ausatemungsluft in eine mit einem Dreiwegehahn ( K 75 a Luer ) versehene, und mittels eines Isolierbandes abgedichtete Original - Perfusor<sup>R</sup> 50 ml Spritze ( B: Braun Melsungen AG ) aufgezogen. Bei einer Überprüfung über 8 Stunden erwiesen sich diese Spritzen als völlig wasserstoffundurchlässig. Da sich hinsichtlich der  $\text{CO}_2$ - Undurchlässigkeit der Plastikspritzen gewisse Zweifel ergaben, wurden bei jeder Messung sofort etwa 6 - 8 ml Gas für die  $\text{CO}_2$ - Bestimmung auf eine ebenfalls mit Dreiwegehahn und Isolierband präparierte 10 ml Glasspritze ( Henke ) umgefüllt, die ihrerseits noch eine geringe, experimentell bestimmte  $\text{CO}_2$ - Verlustrate von 0,4 mm Hg / 10 min aufwies. Dieser Korrekturfaktor wurde bei der Notierung gemessener  $\text{CO}_2$ - Werte jeweils in Rechnung gestellt, dürfte jedoch keine große Bedeutung besitzen, da  $\text{CO}_2$ - Bestimmungen fast stets innerhalb von 10 Minuten nach Gewinnung der Ausatemungsluft durchgeführt werden konnten.

#### IV. Die Gewinnung expiratorischer Gasproben

##### IV. 1. Einleitung und Aufgabenstellung

Eine Vielzahl der Veröffentlichungen über die Anwendungsmöglichkeiten des  $H_2$ -Atemtests beschäftigt sich ausschließlich, oder zumindest größtenteils mit der Methodik bei der Abnahme zur Gasanalyse geeigneter, alveolärer Ausatemungsluft. Darin kommt zum Ausdruck, wie sehr gerade dieser Punkt stets als ein die Aussagekraft des  $H_2$ -Atemtests limitierender Faktor empfunden wurde. Die Besprechung der bisher angewandten Techniken unter dem Aspekt ihrer Anwendungsmöglichkeit in der Pädiatrie soll mit der hierbei auftretenden Problematik vertraut machen.

Aufwendige Versuchsanordnungen ermöglichten es den Autoren der ersten Veröffentlichungen über die Anwendbarkeit des neuen Testverfahrens, die Gesamtwasserstoffexkretion eines Probanden auch quantitativ zu erfassen. Bond beschreibt eine Methode, bei der der Patient während eines Zeitraums von 3 - 6 Stunden in ein geschlossenes System atmet. Bestandteil dieses Systems ist unter anderem eine Polyvinylhaube, die, über den Kopf des Patienten gestülpt, durch ein Gummiband um den Hals luftdicht zu verschließen ist (5). Levitt ist aufgrund meßtechnischer Schwierigkeiten zur Anreicherung des Wasserstoffgehaltes der Ausatemungsluft gezwungen, und bedient sich hierzu einer Rückatmungstechnik, bei der der Patient mit verschlossener Nase über einen Zeitraum von vier Minuten über ein Mundstück in einen Ballon atmet (35). Calloway läßt ihre Probanden über mehrere Minuten in einen wasserstoffundurchlässigen Plastiksack ausatmen (10). Diese quan-

titativ recht genauen Methoden schienen für eine Anwendung des Atemtests vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in Frage zu kommen, da die notwendigen Maßnahmen zweifellos in hohem Grade angstausslösend auf die Kinder wirken müssen, und die angestrebte, geringe Invasivität des Tests somit nicht mehr bestünde.

Ein anderer Weg wurde von Metz und seiner Gruppe eingeschlagen, als er die Anwendung einer leicht modifizierten Haldane - Priestley - Tube zur Gewinnung von Ausatemungsluft vorschlug. Über einen Schlauch wird dabei endexpiratorisches Atemvolumen in eine Plastikspritze aufgezogen, und danach die  $H_2$ -Konzentration der gesammelten Gasprobe bestimmt. Die Komposition der in der Plastikspritze gewonnenen Luft soll hierbei weitgehend der alveolären Luft entsprechen (47). Metz konnte eine deutliche Korrelation seiner Methode sowohl mit Levitts Rückatemungsmethode ( $r = 0,92$ ;  $p < 0,001$ ), als auch mit Calloways Expirationsmethode ( $r = 0,80$ ;  $p < 0,001$ ) nachweisen. Eine leicht veränderte Form der Methode nach Metz stellt die Methode nach Wiggins dar, die jedoch auf demselben Prinzip beruht, und deshalb nicht näher dargestellt werden soll (21). Beide Techniken stellen eine bedeutende Vereinfachung in der Anwendung des  $H_2$ -Atemtests dar, erfordern jedoch eine aktive Kooperation des Patienten, und kommen deshalb für eine Verwendung bei Säuglingen und Kleinkindern nicht in Frage.

Maffei und Mitarbeiter waren im Jahre 1976 die ersten, die auch für diese Altersgruppe eine Methode vorschlugen. Dabei wird ein kurzer Gummikatheter durch ein Nasenloch eingeführt, sodaß das Ende des Katheters im Oropharynx des Patienten zu liegen kommt. Unter gewissenhafter Beobachtung der Atembewegungen des kindlichen Brustkorbs werden nun jeweils am Ende einer Expirationsphase etwa 2 - 5 ml Luft durch den Katheter in eine Plastikspritze aufgezogen, bis

ungefähr 30 ml für die Gasanalyse zur Verfügung stehen. Ein Vergleich dieser Methode mit Ergebnissen, die bei Anwendung der oben beschriebenen Haldane - Priestley - Tube erzielt wurden, ergab eine zufriedenstellende Korrelation ( $r = 0,913$ ;  $p < 0,001$ ). Allerdings räumt Maffei ein, daß das Kind bei der Abnahme nicht schreien sollte, da sich dadurch eine Veränderung des  $H_2$ - Gehalts der Gasprobe ergeben würde, ein Punkt, auf den später noch einzugehen sein wird (39). Die Erfahrungen Gardiners mit dieser Methode, sowie auch eigene Beobachtungen zeigen jedoch, daß auf diese Art durchgeführte Messungen von den Kindern nur schlecht toleriert werden, und relativ häufig mit Weinen beantwortet werden (21).

Durch die jeweilige Verwendung einer an kindliche Größenverhältnisse angepaßten Anästhesiemaske sehr ähnlich sind sich drei Methoden, die von Solomons (59), Douwes (16), und Gardiner (21) empfohlen wurden, und bei Vergleichen mit schon früher verwendeten Methoden jeweils relativ gute Korrelationen ergaben. Bei näherem Hinsehen jedoch wird auch hier eine gewisse Unsicherheit in der Interpretation der Ergebnisse deutlich. So liegen bei Solomons die durch die Maske erzielten  $H_2$ - Werte ungefähr um 30 % niedriger, als die mit einer Haldane - Priestley - Tube gewonnenen. Douwes sieht sich gezwungen, jeweils Doppelmessungen bei Anwendung der Maskenmethode durchzuführen, da nur der jeweils höhere Wert signifikant ( $r = 0,88$ ) mit Ergebnissen korrelierte, die unter Zuhilfenahme der Rückatmungstechnik zustande kamen. Bedeutende Fehlermöglichkeiten bei der Luftabnahme werden hierfür verantwortlich gemacht. Und auch Gardiner äußert sich zurückhaltend über die Anwendungsmöglichkeiten seiner " Rahn - Otis - end tidal sampler " - Methode im Säuglingsalter, da hier Totraumprobleme Zweifel an

den Ergebnissen der  $H_2$ - Bestimmungen aufkommen ließen. Eigene Erfahrungen bei der auch von uns erwogenen Anwendung einer dieser Maskenmethoden zeigten, daß das Aufsetzen der Maske vor allem von Säuglingen meist als bedrohlich empfunden wurde, und gewöhnlich zu heftigem Weinen führte, wodurch die  $H_2$ - Werte ähnlich wie bei der Kathetertechnik nach Maffei deutlich verfälscht werden dürften.

Als letzte Methode sei noch die Abnahmetechnik nach Perman ( " nasal prong " ) erwähnt (54), die der schon abgehandelten Methode Maffeis ähnelt, und für deren Anwendung, allerdings in stark abgewandelter Form, auch wir uns letztlich bei der Untersuchung von Säuglingen entschieden. Sie sei deshalb hier etwas ausführlicher beschrieben. Die von Perman benutzte Vorrichtung bestand aus einer 50 ml Plastikspritze, bei der die Nadel durch ein 9 cm langes Stück Plastikschlauch einer Butterfly - Nadel ersetzt wurde. Bei jeder Messung wird nun ein Nasenloch während der Ausatmung ganz verschlossen, während das andere durch eine Art Stöpsel soweit abgedichtet wird, daß sich der Plastikschlauch gerade noch in die vordere Nasenhöhle einführen läßt. Unter genauer Beobachtung der kindlichen Atmung werden nun jeweils während der Expirationsphase etwa 3 - 5 ml Luft in die Plastikspritze aufgezogen, bis ein zur Analyse notwendiges Gasvolumen zusammengekommen ist. Perman verglich seine Technik mit der Haldane - Priestley - Methode nach Metz, und fand eine signifikante Korrelation (  $r = 0,94$  ). Erstaunlicherweise lagen jedoch die mit seiner Methode gewonnenen Werte im allgemeinen etwas höher als die durch die Haldane - Priestley - Methode erzielten, obwohl doch die Ausatemungsluft in der Haldane - Priestley - Tube den alveolären  $H_2$ - Gehalt präzise widerspiegeln sollte, und somit höhere  $H_2$ - Werte als die

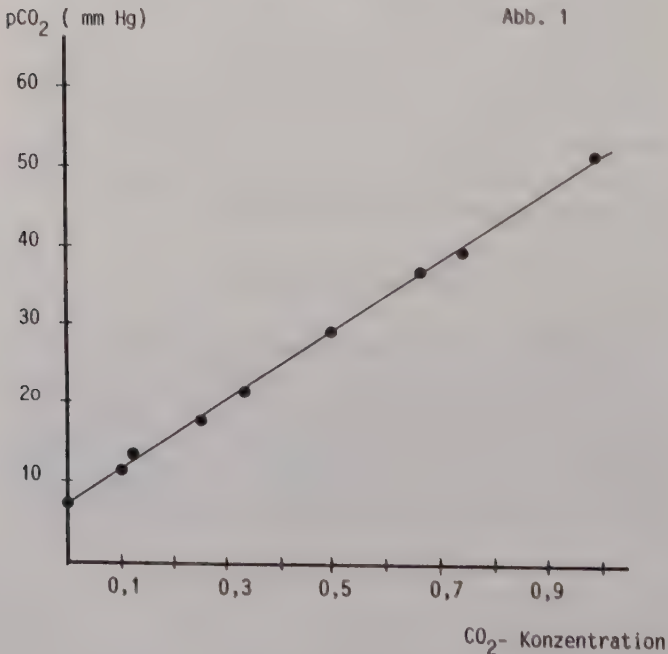
hierbei gewonnenen theoretisch nicht auftreten konnten. Dieser offensichtliche Widerspruch bestärkte uns in der Auffassung, daß bei keiner der beschriebenen Methoden endgültige Sicherheit über die Zusammensetzung der gewonnenen Gasprobe besteht, und Beimischung  $H_2$ -freier Außenluft zu den Gasproben in mehr oder minder großem Ausmaß vor allem bei den auch für Säuglinge und Kleinkinder geeigneten Methoden zu unterstellen ist. Auch verlieren die guten Korrelationen der Tests untereinander deutlich an Überzeugungskraft, wenn man sich klarmacht, daß die Vergleiche stets an Jugendlichen und Erwachsenen durchgeführt werden mußten, da eine aktive Kooperation der Probanden erforderlich war. So lassen sich z.B. bei Anwendung der Methode nach Maffei (Intubation des Oropharynx) die Atembewegungen eines ruhigen Erwachsenen sicher wesentlich besser beurteilen, als die eines möglicherweise zappelnden Neugeborenen, mit im Vergleich zum Erwachsenenalter verdreifachter Atemfrequenz, was sich dann in der Qualität der gesammelten Gasprobe niederschlagen dürfte. Ziel unserer Arbeit mußte also zunächst sein, einen Weg zu finden, auch quantitative Aussagen über den Grad der Beimischung  $H_2$ -freier Außenluft zu einer einmal gewonnenen Gasprobe treffen zu können.

#### IV. 2. Experimenteller Ansatz und Ergebnisse

Eine Möglichkeit hierzu schien uns darin zu bestehen, die Bestimmung des  $H_2$ -Gehaltes einer zu überprüfenden Gasprobe durch die Messung des  $pCO_2$  derselben Probe zu ergänzen. Wir gingen dabei von der Vorstellung aus, daß bei einem in den Lehrbüchern der Physiologie angegebenen alveolären  $pCO_2$  von 40 mm Hg und einem  $CO_2$ -Partialdruck der Außenluft von prak-

tisch Null durch den tatsächlichen  $p\text{CO}_2$  der analysierten Gasprobe Rückschlüsse auf die Beimischung von Außenluft zulässig sind. Wir hofften somit, mit dem  $\text{CO}_2$ -Gehalt einen Parameter in die Hand zu bekommen, auf den wir - gleichsam als inneren Standard - unsere Wasserstoffwerte werden beziehen können. Unser Ansatz ähnelt somit dem kürzlich von Niu (52) beschriebenen.

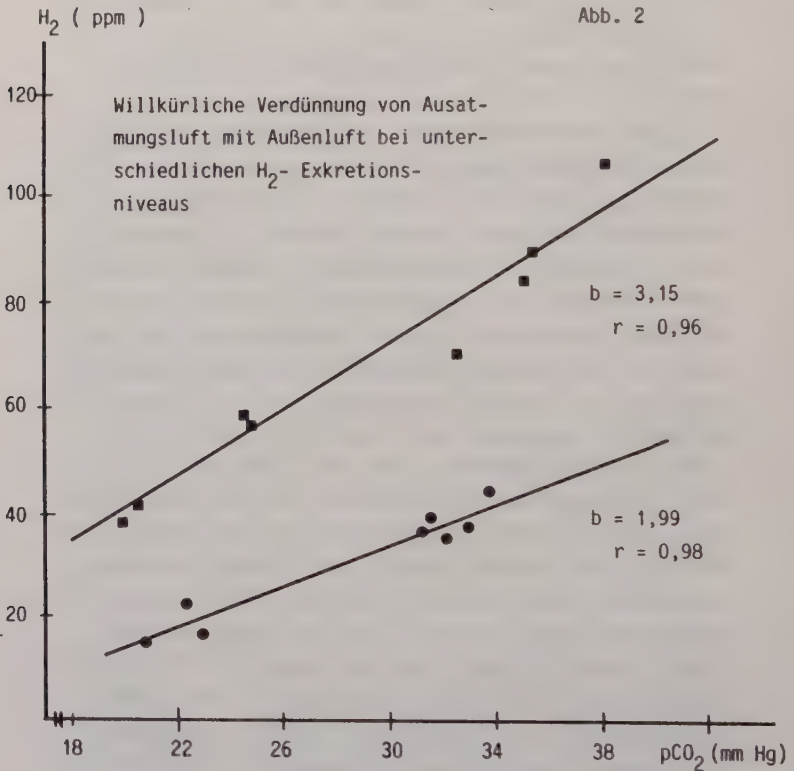
Zunächst mußte überprüft werden, inwieweit der zur  $\text{CO}_2$ -Analyse zur Verfügung stehende AVL - Gas Check für unsere Zwecke zu verwenden war. Hierzu wurde eine Verdünnungsreihe eines Testgases (Linde; 72 %  $\text{N}_2$ , 20 %  $\text{O}_2$ , 8 %  $\text{CO}_2$ ) hergestellt (Verdünnung mit Außenluft), und die dabei gewonnenen Gasproben auf ihren  $\text{CO}_2$ -Gehalt hin überprüft. Auch der  $p\text{CO}_2$  von Außenluft wurde bestimmt. Das Ergebnis dieses Versuchs ist in Abb. 1 dargestellt.



Es konnte gezeigt werden, daß sich unter Berücksichtigung eines systematischen Fehlers von 7 mm Hg mit dem AVL - Gas Check im Bereich von 5 - 50 mm Hg sehr genaue  $\text{CO}_2$ - Analysen durchführen lassen.

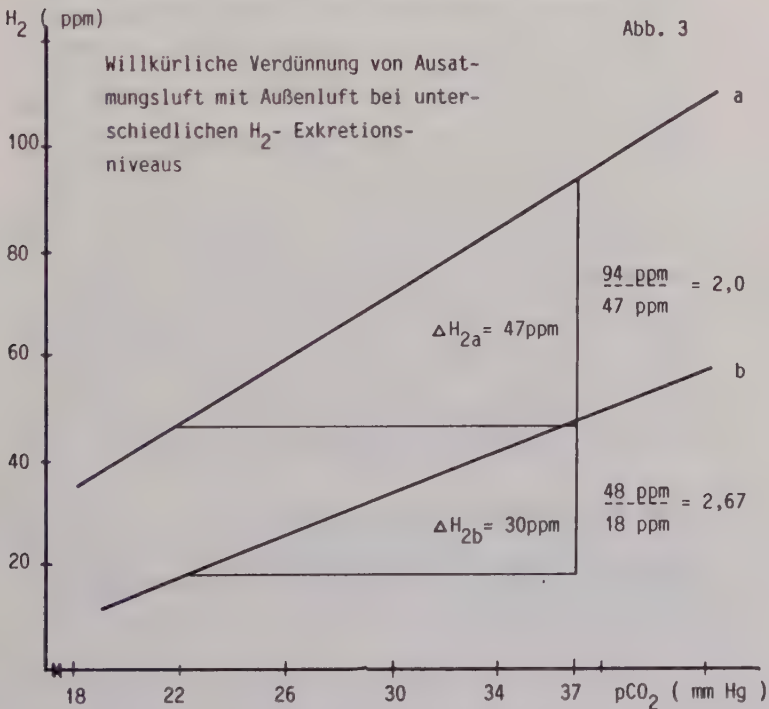
Als nächstes wurde versucht, experimentell Aufschlüsse über die vermutete Abhängigkeit gegebenenfalls nachweisbarer Wasserstoffwerte vom  $\text{pCO}_2$  der jeweiligen Gasprobe zu gewinnen. Eine mit den Testgrundlagen vertraute, erwachsene Testperson ( 70 kg ) wurde hierzu mit einer deutliche  $\text{H}_2$ -Produktion gewährleistenden Menge des nicht - resorbierbaren Disaccharids Laktulose belastet. Die dabei verabreichte Menge Laktulose betrug an unterschiedlichen Versuchstagen 35 bzw. 40 ml Bifiteral ( Duphar; Laktulosegehalt 66,7 g/100 ml ). Dann wenn die beginnende  $\text{H}_2$ - Produktion gaschromatographisch bestätigt werden konnte, wurde die Testperson aufgefordert, innerhalb eines begrenzten Zeitraums von 5 Minuten 8 Plastikspritzen nach Art der von Metz beschriebenen Methode ( modifizierte Haldane - Priestley - Tube ) mit expiratorischen Gasproben zu füllen. Sie sollte dabei darauf achten, durch willkürliche Variation des Abnahmemodus ( Abnahme z.B. in einer frühen, bzw. in einer späten Expirationsphase, Abnahme bei ruhiger Atmung, bzw. nach tiefer Inspiration, etc. ) ein von Spritze zu Spritze unterschiedliches Ausmaß der Beimischung von Totraumvolumen bzw. Außenluft zu der Gasprobe zu erzielen. Anschließend wurde jede Spritze auf ihren  $\text{CO}_2$ - Gehalt , wie auf ihren  $\text{H}_2$ - Gehalt hin untersucht, und die Wasserstoffwerte in Abhängigkeit der jeweils zugeordneten  $\text{CO}_2$ - Werte graphisch aufgetragen. Dieses Vorgehen wurde während unterschiedlicher Phasen der Wasserstoffproduktion ( hohes  $\text{H}_2$ - Produktionsniveau vs. niedriges  $\text{H}_2$ - Produktionsniveau ) mehrmals wieder-

holt. Das Ergebnis zweier dieser Abnahmevorgänge zeigt Abb. 2.



Dabei fällt auf, daß für ein bestimmtes Produktionsniveau ( das während eines Zeitraums von 5 Minuten als konstant angenommen wird ) eine enge Korrelation zwischen  $pCO_2$ - Werten

und zugehörigen  $H_2$ - Werten besteht ( $r = 0,94$  bzw.  $r = 0,98$  bei  $p < 0,01$ ). Weiterhin ist anzumerken, daß sich die errechneten Regressionsgeraden in Abhängigkeit vom Ausmaß der jeweiligen Wasserstoffexkretion in ihren Steigungen deutlich unterscheiden. Eine direkte Proportionalität zwischen Höhe des  $H_2$ - Exkretionsniveaus und Steigung der Regressionsgeraden konnte hierbei experimentell belegt werden. Abb. 3 ( es handelt sich um die gleichen Geraden wie in Abb. 2 ) soll die Interpretation dieses Befundes veranschaulichen.



Ein Abfall des  $p\text{CO}_2$  z.B. von 30 mm Hg auf 15 mm Hg ( unter Berücksichtigung des schon erwähnten systematischen Fehlers bei der  $p\text{CO}_2$ - Messung von 37 mm Hg auf 22 mm Hg ) läßt sich durch die Verdünnung einer expiratorischen Gasprobe mit  $\text{CO}_2$ - freier Außenluft um den Faktor 2 erklären. Bei einem reinen Durchmischungsexperiment mit, neben  $\text{CO}_2$ - freier, auch  $\text{H}_2$ - freier Außenluft sollten sich zugehörige  $\text{H}_2$ - Werte in diesem Falle ebenso um den Faktor 2 vermindern. Dies war in unserem Experiment weitgehend der Fall. Die unterschiedlichen Steigungen der Geraden lassen sich nun unschwer damit erklären, daß ein Abfall der  $\text{H}_2$ - Konzentration um den Faktor 2 natürlich bei höheren  $\text{H}_2$ - Werten einen größeren Unterschied der absoluten  $\text{H}_2$ - Werte ( $\Delta\text{H}_{2a}$ ) beinhaltet, als bei niedrigeren ( $\Delta\text{H}_{2b}$ ).

Ausgehend von diesen experimentell gewonnenen Erkenntnissen wurde nun versucht, in allgemein gültiger Form darzustellen, wie der auf die Durchmischung mit Außenluft zurückzuführende Unsicherheitsfaktor in der Beurteilung des  $\text{H}_2$ - Atemtests beseitigt werden könnte. Hierbei bietet sich die Möglichkeit an, von den, in einer Gasprobe bestimmten  $\text{H}_2$ - Werten mittels des gleichzeitig bestimmten  $\text{CO}_2$ - Partialdruckes der Probe auf den meßtechnisch nicht zu ermittelnden, alveolären  $\text{H}_2$ - Gehalt rückzuschließen. Mathematisch läßt sich die alveoläre  $\text{H}_2$ - Konzentration folgendermaßen beschreiben:

$$(1) \quad \text{H}_{2\text{alv}} \text{ (ppm)} = \text{H}_{2\text{gemessen}} \text{ (ppm)} \times f$$

wobei sich der Faktor  $f$  durch den Quotienten aus  $p\text{CO}_{2\text{alv}}$  /  $p\text{CO}_{2\text{gem}}$  ausdrücken läßt:

$$(2) \quad f = \frac{pCO_{2alv} \text{ (mm Hg)}}{pCO_{2gem} \text{ (mm Hg)}}$$

Damit ergibt sich, an unsere Situation angepaßt, die Formel ( 3 ) zur Bestimmung des alveolären  $H_2$ - Gehaltes:

$$(3) \quad H_{2alv} \text{ (ppm)} = \frac{H_{2gem} \text{ (ppm)} \times 40 \text{ (mm Hg)}}{(pCO_{2gem} - 7) \text{ (mm Hg)}}$$

Aufgrund eigener Erfahrungen mit der Anwendung des  $H_2$ - Atemtests, vor allem bei Säuglingen, zeigte sich jedoch bald, daß sich, zumindest mit der von uns verwandten, in Abschnitt V beschriebenen Methode, praktisch nie Gasproben gewinnen ließen, die in ihrer Zusammensetzung alveolären Luftverhältnissen entsprachen. Es schien deshalb sinnvoller zu sein, gemessene  $H_2$ - Werte auf einen, von uns als inneren Standard gewählten Wert umzurechnen, der durch eine Vermischung von Alveolarluft und Außenluft zu gleichen Teilen ( $H_2 \frac{Alv}{2}$ ) zustande kam. Formel (3) mußte deshalb folgendermaßen abgewandelt werden:

$$(4) \quad H_2 \frac{Alv}{2} \text{ (ppm)} = \frac{H_{2gem} \text{ (ppm)} \times 40 \text{ (mm Hg)}}{(pCO_{2gem} - 7) \times 2 \text{ (mm Hg)}}$$

In anderer Form lassen sich die in diese Formel eingehenden Überlegungen auch als Konversionsdiagramm darstellen ( Abb. 4 ), dessen Anwendung die Handhabung des  $H_2$ - Atemtests erleichtern soll.

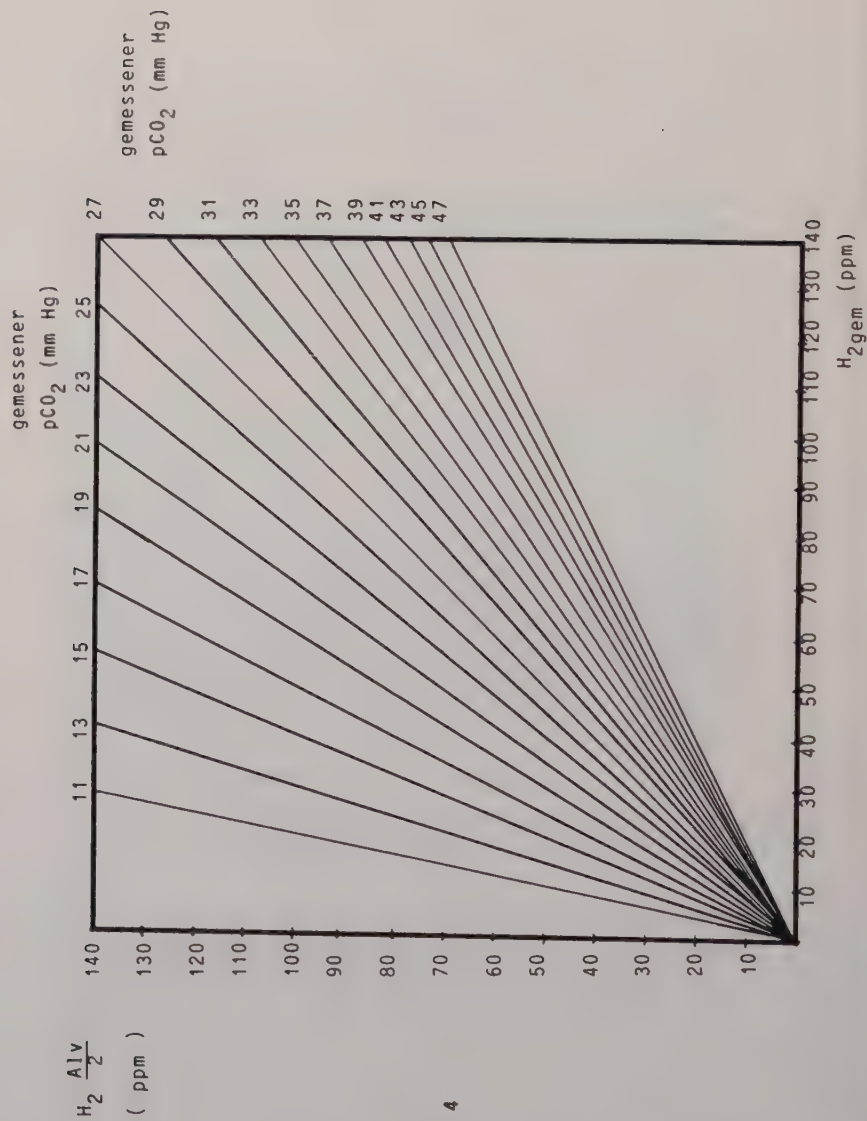


Abb. 4

Der Gebrauch dieses Diagramms sei anhand zweier Beispiele erläutert:

Gemessener  $H_2$ - Wert : 20 (ppm)

Dazugehöriger  $pCO_2$ - Wert : 37 mm Hg

$$H_2 \frac{Alv}{2} = 13 \text{ (ppm)}$$

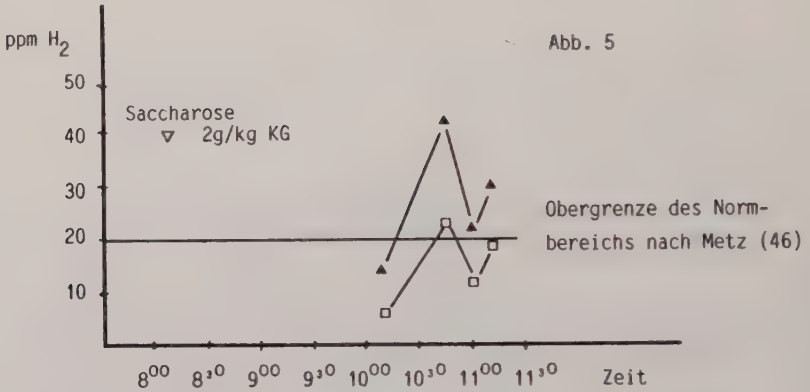
Gemessener  $H_2$ -Wert : 20 (ppm)

Dazugehöriger  $pCO_2$ - Wert : 13 mm Hg

$$H_2 \frac{Alv}{2} = 67 \text{ (ppm)}$$

Diese deutlichen, jedoch durchaus realistische Verhältnisse widerspiegelnden Beispiele unterstreichen, wie nötig es ist, sich bei der Bestimmung der  $H_2$ -Konzentration in einer Gasprobe über das Ausmaß der Beimischung von Außenluft Klarheit zu verschaffen. Insbesondere sollte diese Überlegung Beachtung finden bei der Einstufung eines  $H_2$ - Wertes als pathologisch, oder als noch dem Normbereich zugehörig. Veranschaulicht sei dies anhand von Abb. (5)

Bei dem kleinen, etwa 10 Monate alten Patienten handelte es sich um ein Kind mit einem, durch eine Dünndarmbiopsie nachgewiesenen Saccharase - Isomaltasemangel. Es wurde eine Saccharosebelastung mit einer Testdoses von 2 g / kg Kg durchgeführt. Während der Abnahme von Ausatemluft nach der unten noch näher zu beschreibenden Methode verhielt sich das Kind sehr unruhig, sodaß hinsichtlich ihrer Zusammensetzung nur schlechte Gasproben gewonnen werden konnten. Die nachgewiesenen  $H_2$ - Konzentrationen lagen dabei nur in einem Fall, und auch hier nur äußerst knapp über der in der Literatur für Disaccharidbelastungen angegebenen Obergrenze des



▲ = korrigierte H<sub>2</sub>-Werte; □ = unkorrigierte H<sub>2</sub>-Werte

Normbereichs von 20 ppm H<sub>2</sub> (46). Bei alleiniger Bestimmung der H<sub>2</sub>-Werte, sowie bei einem Fehlen des Biopsiebefundes, wäre dem Testergebnis somit wohl keine weitere Bedeutung beigemessen worden. Durch die vorgeschlagene Korrektur jedoch gelangen die H<sub>2</sub>-Werte in einen normalerweise als deutlich pathologisch angesehenen Bereich.

Die Schilderung einer Beobachtung bei der Anwendung des H<sub>2</sub>-Atemtests soll nun überleiten zur Besprechung eines Problems, das möglicherweise eine Korrektur der H<sub>2</sub>-Werte nach dem oben aufgezeigten Schema erschweren könnte: Ein Säugling wurde mit einer bestimmten Menge Laktose belastet, und anschließend auf den H<sub>2</sub>-Gehalt in der Ausatemluft hin untersucht. Während der unproblematischen Abnahme mehrerer expiratorischer Gasproben verhielt er sich ruhig, sodaß nach den bisher gewonnenen Erfahrungen der Anteil alveolärer Luft in der jeweiligen Probe als relativ hoch einzuschätzen war. Die Be-

stimmung der  $\text{CO}_2$ - Partialdrucke jedoch ergab wider alle Erwartungen nur sehr niedrige  $\text{CO}_2$ - Werte, was sich allein auf eine Durchmischung mit Außenluft kaum zurückführen ließ. Auf Befragung der Schwester stellte sich heraus, daß der Säugling, u.U. bedingt durch Hunger, in den Intervallen zwischen den Luftabnahmen jeweils über längere Zeit hinweg stark geschrien hatte. Es stellte sich somit die Frage, ob möglicherweise ein gedanklich vom Durchmischungseffekt deutlich abzugrenzender Hyperventilationseffekt für den niedrigen  $\text{H}_2$ - Gehalt der jeweiligen Gasprobe verantwortlich zu machen war. Dies würde bedeuten, daß in diesem Falle wohl schon der alveoläre  $\text{CO}_2$ - Gehalt nicht wie bisher stets angenommen bei 40 mm Hg gelegen hätte, sondern aufgrund des Hyperventilationsvorgangs einen niedrigeren Wert angenommen hätte. Es stand somit zur Debatte, inwieweit das oben entworfene Korrekturschema auch bei einem schreienden, und damit wohl in gewissem Maße hyperventilierenden Kind Gültigkeit besaß. Experimentell hofften wir, darüber Aufschluß zu bekommen, ob Hyperventilation, wie auch Durchmischung mit Außenluft denselben Effekt auf eine Veränderung der  $\text{CO}_2$ - Partialdrucke, wie auch der  $\text{H}_2$ - Konzentrationen einer Gasprobe besitzten. Im Falle eines gelungenen Nachweises gleichlaufender  $\text{pCO}_2$ - und  $\text{H}_2$ - Veränderungen durch Durchmischung wie durch Hyperventilation wären wir davon ausgegangen, unser Korrekturschema auch unter Hyperventilationsbedingungen anwenden zu können. Folgende Versuchsanordnung wurde getroffen: Eine erwachsene Testperson ( 70 kg ) wurde mit 30 ml Bifiteral belastet, und der Beginn deutlicher  $\text{H}_2$ - Produktion abgewartet. Mittels der Haldane - Priestley - Tube wurde dann eine endexpiratorische, in ihrer Zusammensetzung möglichst alveoläre Verhältnisse widerspiegelnde Gasprobe abgenommen. Anschließend wurde der Proband aufgefordert, über einen Zeit-

raum von 3 Minuten maximal zu hyperventilieren. Nach Beendigung des Hyperventilationsvorganges wurde eine weitere alveoläre Gasprobe entnommen. Dieser Vorgang wiederholte sich in 15 minütigem Abstand mehrmals.  $p\text{CO}_2$ - sowie  $\text{H}_2$ - Gehalt der Gasprobenpaare wurden bestimmt. Das Ergebnis des Versuchs ist im Anhang in Tabelle ( 1 ) dargestellt. Während sich der  $p\text{CO}_2$  der Gasproben während des Hyperventilationsvorganges in der Regel etwa um die Hälfte verringerte, sank der  $\text{H}_2$ - Gehalt der Gasproben im gleichen Zeitraum auf weniger als ein Drittel ab. Dieses Ergebnis stand damit in deutlichem Gegensatz zu dem im Durchmischungsexperiment erzielten Resultat, bei dem eine Abnahme des  $p\text{CO}_2$  auf die Hälfte mit einer Verringerung der  $\text{H}_2$ - Konzentration auf ebenfalls 50 % des Ausgangswertes einherging. Folgende Interpretationsansätze des Hyperventilationsexperimentes seien aufgeführt:

( a ) Der  $p\text{CO}_2$  des Blutes stellt eine Regelgröße des Körpers dar, die aufgrund ihrer Bedeutung für den pH - Wert des Blutes, und damit die Funktionsfähigkeit der Blutenzyme, durch Pufferungsmechanismen soweit wie möglich konstant gehalten werden soll. Pufferungsmechanismen für den  $\text{H}_2$ - Gehalt des Blutes sind bei der untergeordneten Rolle gasförmigen Wasserstoffs für Stoffwechselvorgänge des menschlichen Organismus nicht bekannt. Demnach wird  $\text{H}_2$  auch bei höherem Atemminutenvolumen ungehindert abgeatmet, ohne daß die Möglichkeit einer endogenen metabolischen Kompensation bestünde. Dies könnte als Erklärung dafür dienen, daß  $\text{H}_2$  nach dreiminütiger Hyperventilation in der Ausatemungsluft nur noch in geringem Ausmaß nachzuweisen ist.

( b )  $\text{CO}_2$  kann aufgrund seines extrem großen Kroghschen Diffusionskoeffizienten K als sehr gut diffundierendes Gas angesehen werden ( 58 ).  $\text{H}_2$  besitzt ähnlich dem Sauerstoff einen 20 - 25 mal kleineren K - Wert als  $\text{CO}_2$ , d.h.,

unter sonst gleichen Bedingungen diffundiert 20 - 25 mal weniger  $H_2$  als  $CO_2$  durch eine vorgegebene Schicht ( 1, 19 ). Unterschiedliche Kinetiken der  $CO_2$ - bzw.  $H_2$ - Diffusion an der Blut - Alveolargrenze werden nicht ohne Einfluß auf die Ergebnisse des Hyperventilationsexperimentes bleiben.

( c )  $CO_2$  als im Blut ubiquitär vorhandenes Gas könnte unter hyperventilatorischen Extrembedingungen in höherem Ausmaß als  $H_2$  zur Diffusion in die Alveolen zur Verfügung stehen, da  $H_2$  möglicherweise nur langsam vom Magen - Darmtrakt her antransportiert wird.

Zusammenfassend läßt sich vermuten, daß sich die bei Hyperventilation auftretenden Faktoren nur schwer quantifizieren lassen, und somit das vorgeschlagene Konversionsschema unter Hyperventilationsbedingungen nur bedingt anzuwenden sein wird. Allerdings sollte auch erwähnt werden, daß in dem beschriebenen Experiment Extrembedingungen der Hyperventilation simuliert wurden, die in diesem Ausmaß auf den schreienden Säugling möglicherweise gar nicht zutreffen.

Inwieweit Hyperventilation auch von anderen Autoren als ein Faktor empfunden wird, der den  $H_2$ - Exkretionsvorgang entscheidend beeinflusst, zeigt die Beobachtung Levitts, daß bei erwachsenen Testpersonen die alveoläre  $H_2$ - Spannung nach nur fünf, schnell ausgeführten, maximalen In- und Expirationen auf einen Wert von unter 10 % des ursprünglichen  $H_2$ -Niveaus abfiel ( 35 ). Wir sahen uns aus diesem Grund veranlaßt, bei der Auswahl einer Methode zur Gewinnung von Ausatemungsluft bei Säuglingen darauf zu achten, daß die Methode vom Säugling, soweit irgend möglich, als angenehm empfunden wurde, um somit Hyperventilationseffekte unter allen Umständen zu vermeiden. Ein möglicherweise größeres Ausmaß der Durchmischung mit Außenluft als bei anderen Methoden wurde

dabei durchaus in Kauf genommen, da sich Durchmischungseffekte durch das Konversionsdiagramm gut abschätzen lassen. Die von uns letztlich gewählte Methode ist in Teil V der Arbeit beschrieben.

- V. H<sub>2</sub>- Produktionsverhalten 45 gastroenterologisch unauffälliger Säuglinge unter altersgemäßer Normalkost, sowie nach Gabe von Laktulose

#### V. 1. Einleitung und Fragestellung

Erste Erfahrungen mit dem H<sub>2</sub>-Atemtest bei Erwachsenen (10, 36), sowie bei Klein- bzw. Schulkindern (54) schienen darauf hinzuweisen, daß anhand des H<sub>2</sub>- Produktionsverhaltens nach definierter Disaccharidbelastung eine eindeutige Unterscheidung zwischen Absorbern und Malabsorbern bestimmter Disaccharide möglich ist, die dann auch in der diätetischen Beratung entsprechender Patienten ihren Niederschlag finden sollte.

Zwei Voraussetzungen jedoch müssen gegeben sein, um eine solch klare Diskriminationsfähigkeit des Tests zwischen physiologischen und pathologischen Gegebenheiten erwarten zu lassen. Zum ersten wäre zu fordern, daß bei allen gesunden Testpersonen die Disaccharidasenaktivitäten des bakterienarmen Dünndarms eine sichere Absorption der angebotenen Disaccharide gewährleisten. Zweitens muß bei allen Testpersonen die Bakterienflora des Dickdarms zur Wasserstoffbildung in der Lage sein, wobei neben der grundsätzlichen Befähigung zur Wasserstoffbildung auch quantitativ eine Gleichheit der H<sub>2</sub>- Produktionsfähigkeit vorliegen sollte.

Beide Bedingungen scheinen jenseits des ersten Lebensjahres weitgehend erfüllt zu sein ( 6, 54 ). Allerdings bleibt fraglich, ob die oben beschriebenen Verhältnisse auch während des ersten Lebensjahres anzutreffen sind. Die Beobachtungen Engels ( bei 36 ), sowie Bergmanns ( 4a ) deuten darauf hin, daß nach anfänglicher Sterilität des gesamten Magen - Darmtraktes schon am zweiten oder dritten Lebenstag die bakterielle Besiedelung des Dickdarms soweit fortgeschritten ist, daß mit der Fähigkeit zur Wasserstoffbildung zu rechnen ist. Komplizierter verhält es sich mit der Absorptionsfähigkeit für Disaccharide im Dünndarm des Neugeborenen. Während von mehreren Autoren gezeigt werden konnte, daß die Disaccharidasenaktivitäten in der Dünndarmmukosa zum Zeitpunkt der Geburt pro Flächeneinheit als weitgehend ausgereift anzusehen sind ( 14, 64 ), weisen die Beobachtungen anderer Autoren darauf hin, daß die bei Geburt relativ geringe Gesamtoberfläche des Dünndarms auch bei gesunden Säuglingen nicht zur Absorption der mit der Nahrung angebotenen Kohlenhydrate ausreicht, und daß somit praktisch bei jedem Säugling mit dem Erscheinen nicht absorbiert Kohlenhydrate im Dickdarm zu rechnen ist ( 3, 11 ). In diesem Falle wäre also der Nachweis selbst deutlicher Wasserstoffproduktion als ein durchaus physiologischer Vorgang anzusehen, der, wie Mac Lean und Mitarbeiter in ihrer Studie über das  $H_2$ -Produktionsverhalten bei Frühgeborenen forderten, möglichst nicht mit einer Änderung der kindlichen Diät beantwortet werden sollte, solange es dem Kind gutgeht ( 38 ).

In der vorliegenden Arbeit wurde nun das Wasserstoffproduktionsverhalten von 45 aus gastroenterologischer Sicht unauffälligen Säuglingen unter altersentsprechender Normalkost unter-

sucht und in Beziehung gesetzt zu deren Fähigkeit, Wasserstoff auf die Gabe des nicht resorbierbaren Disaccharids Laktulose hin zu produzieren. Die Untersuchung gesunder Säuglinge wurde durchgeführt, da bei der geringen Anzahl entsprechender Veröffentlichungen zunächst eine Klärung normaler Verhältnisse geboten scheint, um später auch pathologische Situationen richtig einschätzen zu können. Durch die Belastung mit einer relativ geringen Dosis Laktulose ( 0,5 g / kg KG ) hofften wir, unter Ausschaltung des Unsicherheitsfaktors der Gesamtdisaccharidasenaktivität die Wasserstoffproduktionsfähigkeit allein beurteilen zu können, ohne durch ein Auslösen von Durchfällen neue Interpretationsprobleme zu schaffen.

## V. 2. Patienten und Methoden

Bei der Auswahl der 45 stationär liegenden Säuglinge im Alter von 3 Wochen bis 12 Monaten wurde besonders darauf geachtet, daß anamnestisch keine Enteritiden festzustellen waren, und die Kinder zumindest während eines Zeitraums von 3 Tagen vor den Untersuchungen normale Stühle gezeigt hatten.

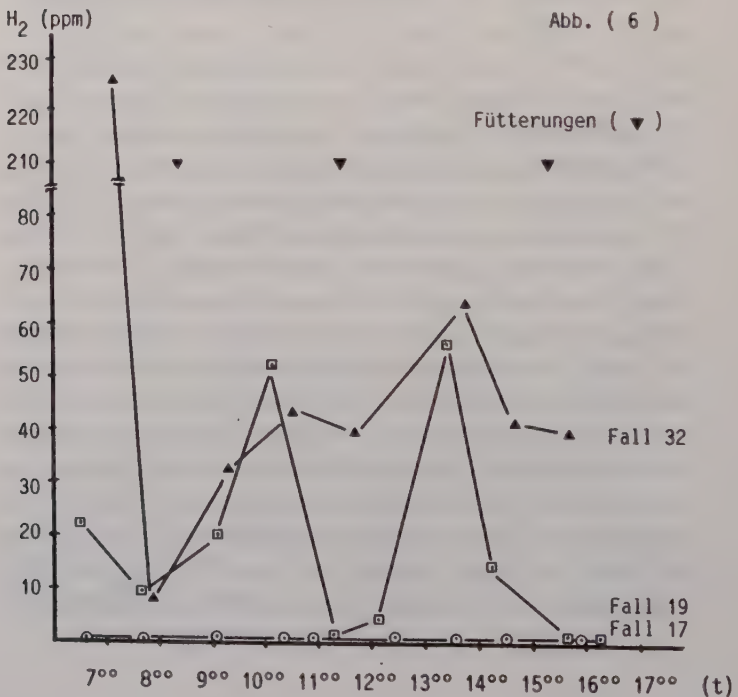
Der Versuchsablauf stellte sich folgendermaßen dar: Am ersten Versuchstag, an dem die Säuglinge mit einer ihrem jeweiligen Alter entsprechenden Diät ernährt wurden ( keine Muttermilch ) , wurden von 8 Uhr bis 18 Uhr stündliche Wasserstoffbestimmungen in der Ausatemungsluft durchgeführt. Am darauffolgenden Tag erhielten die Säuglinge dann nach mindestens sechsstündiger Nahrungskarenz gegen 7 Uhr 30 eine Dosis von 0,5 g / kg KG Laktulose in 5 prozentiger Lösung und wurden bis gegen 11 Uhr 30 in halbstündlichem Abstand auf eine mögliche Wasserstoffproduktion hin untersucht. Folgende Ab-

nahmetechniken erwiesen sich dabei aufgrund der in Abschnitt IV der Arbeit dargestellten Erkenntnisse als vorteilhaft: Schiefen die Säuglinge, oder lagen sie ruhig in ihrem Bettchen, so wurde - möglichst ohne das Kind überhaupt zu berühren - eine an ihrem Ende abgeschnittene Ernährungs-sonde in ein Nasenloch gehalten. Unter genauer Beobachtung der kindlichen Atembewegungen wurden dann jeweils während der Expirationsphase einige Milliliter Luft durch die Sonde in eine 50 ml Plastikspritze ( Original Perfusor 50 ml Spritze ) aufgezogen, bis etwa 30 ml Luft zur Gasanalyse zur Verfügung standen. Stellte sich dann bei der Bestimmung des  $\text{CO}_2$ - Wertes der Probe heraus, daß trotz gut abzuschätzender Atembewegungen des Kindes nur schlechte  $\text{CO}_2$ - Werte zu erzielen waren, so ließ sich oft allein durch eine Wiederholung der Luftabnahme aus dem anderen Nasenloch eine deutliche Verbesserung der Probenqualität erreichen. Vor allem bei Kindern, die unter Schnupfen und dadurch verstopfter Nase leiden, sollte diese Möglichkeit stets in Erwägung gezogen werden. Für den Fall, daß der Säugling - durch die erforderlichen Manipulationen erschreckt - während des Abnahmevorgangs zu schreien begann, war die bestmögliche Probengewinnung dadurch zu sichern, daß die Sonde durch den Mund möglichst schnell tief in den kindlichen Oropharynx eingeführt wurde, und das gesamte zur Untersuchung nötige Gasvolumen schon während des ersten Schreis in die Spritze aufgezogen wurde. Das gleiche Vorgehen wurde gewählt, wenn der Säugling über einen längeren Zeitraum geschrien hatte, was vor allem am zweiten Versuchstag wohl wegen des langen Nüchternbleibens des öfteren der Fall war. Hierbei war jedoch, wie schon in Teil IV beschrieben, stets mit relativ schlechten  $\text{CO}_2$ - Werten zu rechnen.

### V. 3. Ergebnisse

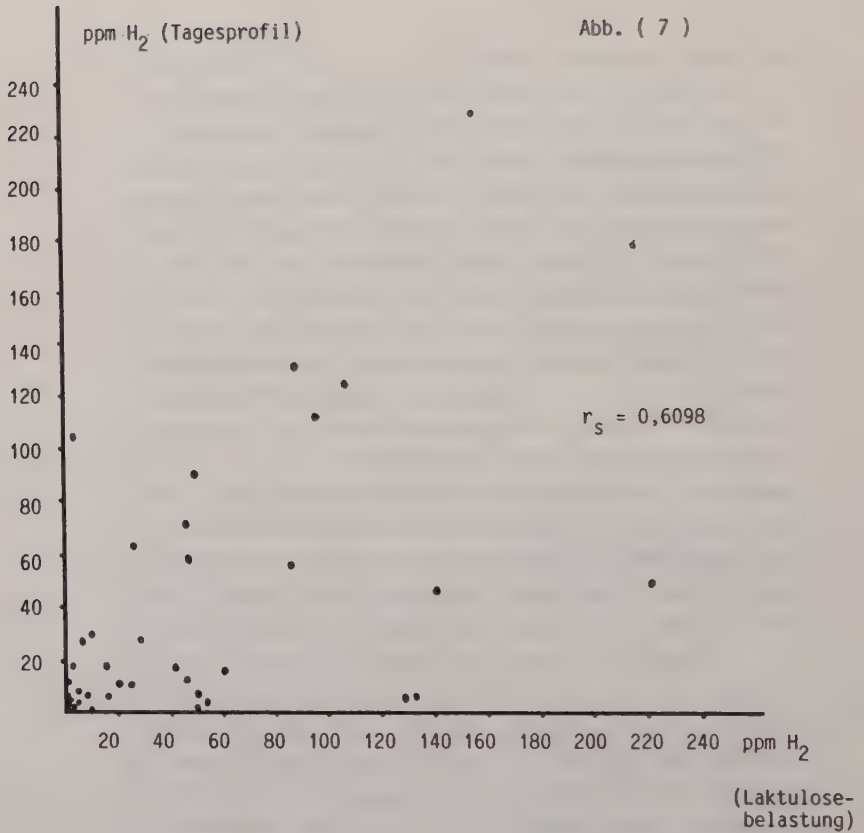
Die Versuchsergebnisse können in einzelnen Tabelle 2 ( s. Anhang ) entnommen werden.

Bei der Betrachtung der unter altersentsprechender Normalkost im Tagesprofil erzielten maximalen Wasserstoffkonzentrationen fällt zunächst auf, daß schon bei gastroenterologisch unauffälligen Säuglingen oft mit einer deutlichen Wasserstoffproduktion zu rechnen ist, wobei die Werte innerhalb weit auseinanderliegender Grenzen streuen. Wie in Abb. ( 6 ) veranschaulicht, wurden Werte von 0 - 226 ppm  $H_2$  beobachtet.



Eine nahezu identische Streubreite der Wasserstoffwerte  $\Delta H_2$  ( 0 - 225 ppm  $H_2$  ) konnte bei der anschließenden Laktulosebelastung festgestellt werden, wobei sich das  $\Delta H_2$  aus der Differenz der höchsten unter Belastung erzielten  $H_2$ - Werte und gegebenenfalls vor Testbeginn beobachteter  $H_2$ - Basisproduktion errechnet. Bei drei Säuglingen war weder im Tagesprofil, noch unter Laktulosebelastung irgendeine Wasserstoffproduktion zu beobachten ( Fälle 17, 21, 29 ). Zwei dieser Säuglinge standen zum Zeitpunkt der Untersuchung ( Fälle 21, 29 ) unter antibiotischer Behandlung, bei einem Nichtproduzenten jedoch ( Fall 17 ) lag keinerlei die Darmflora möglicherweise beeinflussende therapeutische Intervention vor. Wurden nun im Rahmen der statistischen Auswertung die im Tagesprofil beobachteten Wasserstoffmaximalwerte in Beziehung gesetzt zu den am folgenden Tag unter Laktulosebelastung erzielten Wasserstoffmaximalwerten, so ergab sich eine auf dem 1%- Niveau signifikante Korrelation beider Werte ( Spearman'scher Rang - Korrelationskoeffizient  $r_s = 0,6098$ , Abb. 7 ).

Als nächstes wurde der bei der Versuchsplanung zunächst wenig erwünschte, aber dennoch öfters beobachtete laxative Effekt der Laktulosegabe am zweiten Versuchstag untersucht und in Beziehung gesetzt zu gleichzeitig beobachtetem Wasserstoffproduktionsverhalten. Zu diesem Zweck wurden die 45 Säuglinge zwei Gruppen (  $n_1 = 21$ ,  $n_2 = 24$  ) zugeordnet, je nachdem, ob bei der Beurteilung der kindlichen Stühle unter Laktulosebelastung eine Verschlechterung der Stühle gegenüber dem Vortag in Bezug auf Konsistenz und Frequenz zu ermitteln war, oder nicht. Anschließend wurden die in den beiden Gruppen beobachteten Wasserstoffwerte der Säuglinge mittels des parameterfreien U - Tests nach Wilcoxon - Mann - Wittney miteinander verglichen. Dabei ergab sich kein sig-



nifikanter Unterschied zwischen den Wasserstoffwerten der beiden Gruppen ( U - Wert = 246,5; Z - Dach ( Mann - Wittney; Korrektur nach Walter ) = 0,126; Anzahl der Bindungen = 6 ), sodaß sich ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen

einem laxativen Effekt von Laktulose und den unter Laktulosegabe erzielten Wasserstoffmaximalwerten abzulehnen ist. Weiterhin wurden die im Tagesprofil beobachteten maximalen Wasserstoffwerte auf das Vorliegen einer Altersabhängigkeit hin untersucht, um hierdurch möglicherweise Aufschlüsse über Veränderungen in der Disaccharidabsorptionskapazität des kindlichen Dünndarms während des ersten Lebensjahres zu gewinnen. Wiederum wurden die Säuglinge zwei Gruppen zugeordnet ( Gruppe 1  $\leq$  6 Mon.,  $n = 35$ ; Gruppe 2  $>$  6 Mon.,  $n = 10$ ) und die Wasserstoffpeaks aus beiden Gruppen miteinander verglichen. Wegen der statistischen Bedenklichkeit mehrfacher Testung am selben Datenmaterial wurde dabei auf die Anwendung schließender Statistik verzichtet. Median und Standardfehler des Medians der Wasserstoffpeaks aus Gruppe 1 lagen bei  $14 \pm 4,2$  ppm  $H_2$ ; die entsprechenden Werte aus Gruppe 2 lagen bei  $6,5 \pm 1,7$  ppm  $H_2$ . Der sich hier abzeichnende Unterschied zwischen den beiden Gruppen ließe sich einerseits erklären durch eine im Längenwachstum des Dünndarms begründete Zunahme der Disaccharidabsorptionskapazität des kindlichen Dünndarms im Verlaufe des ersten Lebensjahres, wodurch die Menge des den Dickdarmbakterien zur Wasserstoffproduktion zur Verfügung stehenden Substrats verringert würde. Andererseits jedoch besteht - gestützt durch die auf S. 31 dargestellten Erkenntnisse - die Möglichkeit, daß bei konstantem Substratangebot an die Dickdarmflora die niedrigeren Wasserstoffwerte der Gruppe 2 auf eine geringere Befähigung der Dickdarmflora zur Wasserstoffproduktion zurückzuführen sind. Um hierüber Klarheit zu erhalten, wurde nun das Wasserstoffproduktionsverhalten beider Gruppen unter Laktulosegabe, sprich unter konstantem Substratangebot gegenübergestellt. Dabei ergaben

sich für Gruppe 1 ein Median und ein Standardfehler des Medians von  $25 \pm 11,8$  ppm  $H_2$ , während die Werte für Gruppe 2 bei  $8,5 \pm 2,6$  ppm  $H_2$  lagen. Aufgrund ungeklärter Veränderungen in der Zusammensetzung der Bakterienflora sind somit die Säuglinge aus Gruppe 2 weniger zur Wasserstoffproduktion befähigt als die aus Gruppe 1. Eine Vermehrung der Disaccharidspaltenden Kapazität des kindlichen Dünndarms während des ersten Lebensjahres läßt sich aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht folgern.

Zum Schluß sei noch hingewiesen auf den jeweiligen Zeitpunkt maximaler Wasserstoffproduktion im Tagesprofil, sowie unter Laktulosebelastung. Während sich im Tagesprofil keinerlei Gesetzmäßigkeit im Auftreten der Wasserstoffpeaks feststellen ließ - die Maximalwerte waren gleichmäßig über den gesamten Beobachtungszeitraum von  $7^{\circ}$  bis etwa  $18^{\circ}$  verteilt - schien die höchste Wasserstoffproduktion nach Laktulosegabe im Schnitt zwischen der zweiten bis dritten Stunde nach Belastung zu erfolgen. Hierbei sei jedoch angemerkt, daß bei den Säuglingen, bei denen während der Belastung dünne Stühle zu beobachten waren, die Peaks stets früher lagen. Es ist zu vermuten, daß bei einem längeren Verbleiben des Substrats im kindlichen Dickdarm bei einigen Säuglingen später noch wesentlich höhere Peaks feststellbar gewesen wären. Auch wurde bei Säuglingen, die ab der zweiten Stunde nach Belastung bei drei aufeinanderfolgenden Messungen etwa konstante Wasserstoffwerte aufwiesen, auf eine weitere Beobachtung verzichtet, um die Kinder nicht länger ohne Nahrung belassen zu müssen, wobei allerdings bewußt auf das Registrieren eventuell noch ansteigender Wasserstoffproduktion verzichtet wurde.

#### V. 4. Diskussion

Als mögliche Folgerungen aus den gewonnenen Versuchsergebnissen seien herausgestellt:

1. Unter der Voraussetzung einer ausschließlich auf den Dickdarm beschränkten bakteriellen Besiedelung muß davon ausgegangen werden, daß nur bei wenigen Säuglingen eine vollkommene Absorption der mit der Nahrung angebotenen Disaccharide im Bereich des Dünndarms erfolgte, wie dies von gesunden älteren Kindern, bzw. Erwachsenen angenommen wird. Unsere Ergebnisse können somit verstanden werden als eine Fortführung der Arbeiten über Neugeborene ( 36, 11 ) bzw. Frühgeborene ( 38 ), indem sie nun auch für das erste Lebensjahr eine durchaus als physiologisch anzusehende " Malabsorption " für Disaccharide im Dünndarm vermuten lassen.
2. Das von Fall zu Fall unterschiedliche Ausmaß einer die Basisproduktion überschreitenden Wasserstoffproduktion  $\Delta H_2$  nach Gabe äquivalenter Mengen des nicht resorbierbaren Disaccharids Laktulose deutet darauf hin, daß die Befähigung zur  $H_2$ -Produktion deutlichen individuellen Schwankungen unterliegt. Dabei scheint die Art des Substrats von sekundärer Bedeutung zu sein, da bei einer Inkubation von Stuhlhomogenaten mit gleichen Mengen verschiedener Kohlenhydrate jeweils annähernd gleiche Mengen an Wasserstoff freigesetzt werden ( 5, 55 ). Fehlende  $H_2$ -Produktion kann einerseits ihre Erklärung finden in einer iatrogen bedingten Störung der Bakterienflora durch Antibiotikagabe - Hinweise hierfür finden sich bei zahlreichen Autoren ( z.B. 34, 24 ), sowie auch bei unseren Fällen 21, 29 und 38; jedoch auch ohne ein therapeutisches Vorgehen kann zunächst bakteriell produzierter Wasserstoff einer Erfassung in der Ausatemluft ent-

gehen, etwa wenn er - nur als Zwischenprodukt des Bakterienstoffwechsels bei entsprechender Flora - sofort wieder zur Biosynthese anderer Substanzen ( z.B. Methan ) Verwendung findet ( 49, 12 ), oder - quantitativ schwer abzuschätzen - größtenteils in Form von Winden abgeht. Ferner scheint sich eine Ansäuerung des Dickdarminhalts hemmend auf das Wasserstofffreisetzungsvermögen der jeweiligen Bakterienflora auszuwirken ( 55 ). Dieser interessante Befund fand in letzter Zeit große Beachtung und wird an anderer Stelle noch zu diskutieren sein. Zuletzt muß auch die Möglichkeit primär völlig fehlender  $H_2$ -Produktion in Betracht gezogen werden. Eine Kombination der bisher beschriebenen Erkenntnisse läßt deutlich die Interpretationsschwierigkeiten erkennen, denen man bei einer Beurteilung insbesondere eines im Säuglingsalter durchgeführten  $H_2$ -Tests unterliegt. So kann etwa ein mittlerer  $H_2$ -Wert von 30 ppm hervorgerufen sein durch eine ganz geringe, im Dünndarm nicht resorbierte Substratmenge, die auf eine stark  $H_2$ -produzierende Bakterienflora im Dickdarm trifft. Der gleiche Wert von 30 ppm kann sich jedoch auch ergeben, wenn praktisch das ganze Disaccharidangebot aufgrund eines Enzymdefektes in den Dickdarm gelangt, dort jedoch eine kaum zur  $H_2$ -Bildung befähigte Bakterienflora vorliegt. Allerdings sollte es möglich sein, durch eine zweimalige Testung sowohl mit dem gewünschten Testsubstrat, als auch mit dem Referenzsubstrat Laktulose einer unterschiedlichen  $H_2$ -Produktionsfähigkeit Rechnung zu tragen. Geht man davon aus, daß bei einer Belastung mit 0,5 g /kg KG des im Dünndarm nicht resorbierbaren Referenzsubstrates Laktulose durchschnittlich 50 ppm  $\Delta H_2$  erzielt werden, so kann der mit dem Testsubstrat erzielte  $\Delta H_2$ -Wert durch Multiplikation mit einem Faktor p auf eine Beurteilungsgröße  $H_2$  umgerechnet werden, die unabhängig von einer unterschiedlichen  $H_2$ -Pro-

duktionsfähigkeit der jeweiligen Dickdarmflora Rückschlüsse auf die tatsächlich in den Dickdarm übergetretene Substratmenge erlaubt. Der Faktor p errechnet sich hierbei aus dem Quotienten einer mittleren  $\Delta H_2$ -Produktion von 50 ppm unter dem Referenzsubstrat und dem tatsächlich gemessenen  $\Delta H_2$  nach Referenzsubstratbelastung. Die Beurteilungsgröße  $\Delta H_2$  kann somit anhand folgender Formel ermittelt werden:

$$\frac{\text{Beurteilungsgröße } \Delta H_2 \text{ ( ppm )}}{\text{Tests substrat}} = \frac{\text{Meßwert } \Delta H_2 \text{ ( ppm )}}{\text{Tests substrat}} \times p ;$$

$$p = \frac{50 \text{ ppm } \Delta H_2}{\frac{\text{Meßwert } \Delta H_2 \text{ ( ppm )}}{\text{Referenzsubstrat ( = Laktulose )}}}$$

3. Wurde bisher mehr auf die formalen Aspekte des Auftretens einer Wasserstoffproduktion nach Disaccharidbelastung eingegangen, so stellt sich nun die grundsätzliche Frage nach der physiologischen bzw. pathologischen Bedeutung einer Wasserstoffproduktion. Frühe Arbeiten über die Anwendbarkeit des  $H_2$ -Atemtests bewerten jegliches Auftreten einer Wasserstoffproduktion nach Disaccharidbelastung als Zeichen einer Disaccharidintoleranz ( 10, 40 ). Bald jedoch ließen klinische Beobachtungen des Patienten während der Versuchsdurchführung die Unterscheidung zwischen einer Disaccharidmal-

absorption (  $H_2$ - Produktion ohne klinische Symptomatik ) und Disaccharidintoleranz (  $H_2$ - Produktion mit klinischen Erscheinungen wie Abgang von Winden, Bauchkrämpfen, Diarrhöen ) sinnvoll erscheinen ( 15, 20 ). Eine genauere Sichtung des in der Literatur vorliegenden Datenmaterials zeigt jedoch, daß auch die Gruppe der nach der obigen Definition als disaccharidintolerant eingestuften Patienten keineswegs homogen zu sein scheint. Stets wird nämlich betont, daß bei symptomatischen Patienten, bei denen ein Erscheinen von Disacchariden im Dünndarm durch den Nachweis deutlicher Wasserstoffproduktion gesichert erscheint, Symptome wie Blähungen, Völlegefühl, Bauchkrämpfe und Abgang von Winden bei weitem im Vordergrund stehen, während nur in wenigen Fällen ausgeprägte Diarrhöen beobachtet wurden ( 10. 4 ). Ein neues Konzept zum Verständnis der Vorgänge bei mangelhafter Disaccharidabsorption im Dünndarm scheint sich somit abzuzeichnen. War man früher davon ausgegangen, daß im Dünndarm nicht absorbierte Disaccharide für den Körper weitgehend verloren waren und zusätzlich noch osmotische Diarrhöen hervorriefen, so ergibt sich heute folgendes Bild:

Disaccharide, die im Dünndarm nicht vollständig zur Absorption gelangen, werden im Dickdarm durch die dort vorliegende Bakterienflora zu den kurzkettigen organischen Säuren Acetat, Propionat, Butyrat und unter gewissen Umständen auch zu Laktat abgebaut. Weniger als 20% dieser bakteriellen Spaltprodukte werden unter physiologischen Bedingungen mit dem Stuhl ausgeschieden und dürften für die in Abschnitt I der Arbeit angesprochene Erniedrigung der Stuhl - pH - Werte im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms verantwortlich sein. Mehr als 80% der organischen Säuren jedoch werden während der Dickdarmpassage absorbiert ( 43, 12 ). Hierdurch können dem Körper erstens

selbst im Kolon noch Energieträger zugeführt werden, zweitens wird durch die Absorption der kurzkettigen organischen Säuren die osmotische Potenz des Dickdarminhalts deutlich reduziert und hierdurch ein Auftreten von Diarrhöen geradezu verhindert ( 7 ). Mac Lean weist der Bakterienflora des Dickdarms die Rolle eines zweiten intestinalen Enzymsystems zu, das der möglichst vollständigen Disaccharidabsorption während der gesamten Magen - Darm - Passage dienen soll. Er geht sogar soweit, zu sagen, daß eine  $H_2$ -Produktion nach Disaccharidgabe eher als positives Anzeichen einer gelungenen Adaptation des Organismus an eine im Säuglingsalter physiologische Disaccharidmalabsorption während der Dünndarmpassage zu werten ist ( 38 ). Durch die Wasserstoffbildung erklärare Symptome wie Blähungen, Völlegefühl, etc. wären in diesem Zusammenhang gleichsam als unangenehmes Begleitprodukt einer wichtigen Bakterienfunktion zu verstehen. Allerdings wird hierbei suggeriert, daß die Bildung kurzkettiger organischer Säuren durch die Dickdarmflora eng mit der gleichzeitigen Entstehung von Wasserstoff verknüpft sei. Umfassende Untersuchungen zu dieser Frage stehen noch aus, jedoch deuten einzelne Beobachtungen darauf hin, daß ein solch enger Zusammenhang nicht postuliert werden darf ( 12, 26a ).

Als zusätzlicher Gesichtspunkt sei noch das Bestehen einer Abhängigkeit der Wasserstofffreisetzung vom pH - Wert des Dickdarminhalts erwähnt. Eine Ansäuerung des Darminhalts durch diätetische Maßnahmen führt zu einer signifikanten Reduktion der nach Laktulosebelastung im  $H_2$ -Atemtest beobachteten Wasserstoffwerte ( 55 ). Diese Korrelation zwischen pH und Wasserstoffproduktion bestätigte sich bei Stuhluntersuchungen, bei denen Stuhlproben experimentell variierten Säuregehalts mit verschiedenen Kohlenhydraten inkubiert und

auf die Freisetzung von Wasserstoff hin beobachtet wurden ( 55 ). Metabolische Einflüsse auf den Bakterienstoffwechsel werden für eine verminderte  $H_2$ - Produktion bei saurem pH verantwortlich gemacht, während quantitative oder qualitative Veränderungen in der Zusammensetzung der jeweiligen Bakterienflora eher unwahrscheinlich erscheinen.

Zuletzt sollte in diesem Zusammenhang die Beobachtung einer reduzierten  $H_2$ -Abatmung während akuter Gastroenteritiden ( 61 ) angesprochen werden. Formal könnte eine Erklärung für dieses Phänomen erstens darin zu sehen sein, daß aufgrund einer gesteigerten Darmmotilität das Verhältnis des  $H_2$ - Abgangs auf pulmonalem Wege zugunsten eines gesteigerten Abgangs in Form von Winden verändert sein könnte. Zweitens wäre zu diskutieren, ob nicht während akuter Diarrhöen die Gesamtmasse der zur  $H_2$ - Produktion nötigen Bakterienflora als deutlich reduziert angenommen werden muß. Für diesen Fall wäre dann nach den oben geschilderten Erkenntnissen zu fordern, daß neben dem Rückgang in der  $H_2$ - Produktion auch die Fähigkeit des Dickdarms zur Produktion absorbierbarer Spaltprodukte der bisher nicht absorbierten Disaccharide verlorengegangen wäre. Dies würde nun seinerseits ein Anwachsen der osmotischen Belastung des Dickdarms bewirken. Ein Mangel an physiologischer Bakterienflora wäre somit, wo nicht ursächlich, so doch zumindest als ein den Verlauf einer akuten Diarrhö negativ beeinflussender Faktor einzustufen. Drittens wäre zu erwägen, ob nicht ein Absinken der Stuhl - pH - Werte in Zusammenhang mit verminderter  $H_2$ - Produktion stehen könnte ( s.o ). Die Klärung der Frage, in welchem Ausmaß die drei erwähnten Faktoren zur Reduktion der Wasserstofffreisetzung während akuter Diarrhöen beitragen, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Doch nun zur Einordnung unseres eigenen Datenmaterials:  
Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Wasserstoffproduktion und dem laxativen Effekt des Testsubstrats Laktulose als dem Prototyp eines im Dünndarm nicht absorbierten Disaccharids ließ sich im Rahmen unserer Untersuchungen nicht nachweisen. Die soeben dargestellte Theorie, die in der Wasserstoffproduktion ein Indiz für die absorptionsfördernde Leistung der Bakterienflora des Dickdarms zu erkennen glaubt, läßt sich somit durch unsere Untersuchungen weder bestätigen, noch ablehnen. Eine Wiederholung der Laktulosebelastung in Kombination mit Stuhl - Inkubationsversuchen, sowie einer pH - Wert - Bestimmung gleichzeitig gewonnener Stuhlproben, könnte in dieser Frage weiterhelfen.

## VI. Vergleich der Ergebnisse des $H_2$ - Atemtests mit Disaccharidasenbestimmungen bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Disaccharidmalabsorption

### VI. 1. Patienten und Methoden

19 Patienten im Alter von 6 Monaten bis zu 16 Jahren waren unter der Verdachtsdiagnose eines chronischen Disaccharidmalabsorptionszustandes an uns überwiesen worden. Auch der 34 jährige Vater eines zweijährigen Patienten, der seit Jahren an einer ähnlichen Symptomatik litt wie sein kleiner Sohn, unterzog sich unserer Testung. Meist innerhalb weniger Tage wurden an den Patienten ein  $H_2$ - Atemtest sowie eine Disaccharidasenbestimmung aus mittels einer Dünndarmsaugbiopsie gewonnenen Gewebstückchen durchgeführt.

Bei der  $H_2$ - Testung wurden die nüchternen Patienten jeweils mit einer Testdosis von 2 g / kg KG desjenigen Disaccharids (Laktose bzw. Saccharose ) belastet, das aufgrund der Anamnese für die klinische Symptomatik verantwortlich schien. In mehreren Fällen wurde eine Testung mit beiden Disacchariden an verschiedenen Tagen durchgeführt. Anschließend wurden in halbstündlichem Abstand mit der für die jeweilige Altersstufe günstigsten Technik expiratorische Proben gewonnen und auf ihren Wasserstoffgehalt hin untersucht. Für Säuglinge und Kleinkinder wurde dabei unsere in Teil V der Arbeit genauer beschriebene Abnahmetechnik gewählt, während ältere Kinder, sowie der untersuchte Vater endexpiratorische Gasproben nach der von Metz 1975 beschriebenen Methode liefern konnten ( 47 ) . Die  $H_2$ - Werte wurden dann mit unserer in Teil IV beschriebenen Formel auf halbalveoläre Werte umgerechnet. Als Testergebnis festgehalten wurde der Wert  $\Delta H_2$ ,

der sich aus der Differenz zwischen unter Belastung festgestellten  $H_2$ -Maximalwerten und vor der Belastung beobachteter  $H_2$ -Basisproduktion errechnet.

Gewebsproben der Dünndarmmukosa aus der Region des Treitzschen Bandes wurden durch eine Saugbiopsie ( Watsonkapsel ) gewonnen. Ein Teil der Gewebsproben wurde sofort stereomikroskopisch untersucht, sowie zur histopathologischen Aufarbeitung dem Pathologischen Institut übersandt. Aus dem restlichen Gewebematerial wurden die Aktivitäten der Disaccharidasen nach der zuerst von Dahlqvist beschriebenen Methode ermittelt ( 13 ).

## VI. 2. Ergebnisse und Diskussion

Die Testergebnisse können im einzelnen Tabelle 3 ( s. Anhang ) entnommen werden. Insgesamt wurden an 19 Patienten 24  $H_2$ -Atemteste und 21 Dünndarmbiopsien durchgeführt. Bei in der Mehrzahl übereinstimmenden Ergebnissen beider Testverfahren sahen wir drei Fälle, in denen allein der  $H_2$ -Atemtest die Verdachtsdiagnose einer Disaccharidmalabsorption bestätigte ( jegliche Zunahme der Wasserstoffproduktion nach Belastung wurde hierbei als positives Testergebnis gewertet ), während in vier Fällen nur die Bestimmung der Enzymaktivitäten pathologische Werte ergab. Die Resultate der wichtigsten Fälle seien herausgegriffen und zur Diskussion gestellt:

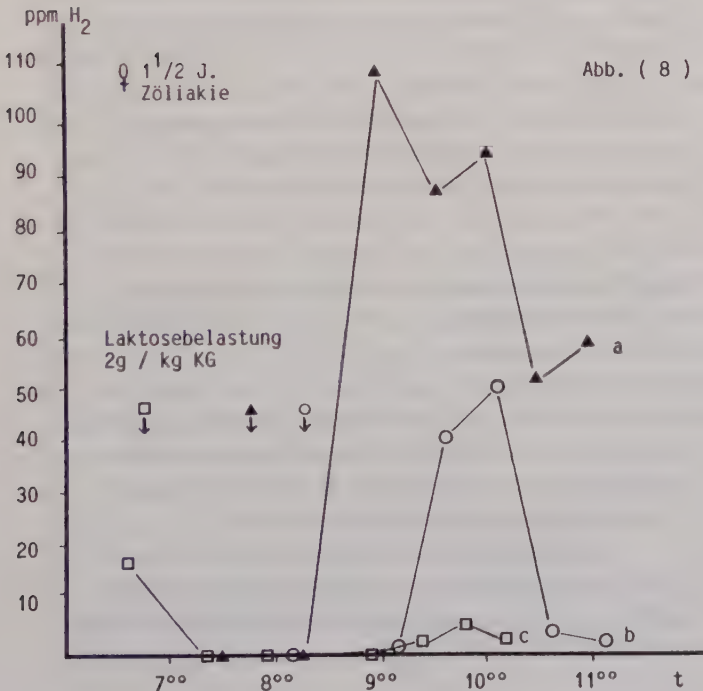
Fall 1 : Die bei der vierjährigen Patientin beobachteten chronischen Diarrhöen wurden durch den Nachweis eines Lamblienbefalls hinreichend erklärt. Bei der frühzeitig durchgeführten Dünndarmbiopsie zeigten sich Disaccharidasenwerte an der untersten Normgrenze, die möglicherweise auf eine lokal begrenzte Beeinträchtigung der Dünndarmschleimhaut im Rahmen der Grunderkrankung hinweisen. Das negative Ergebnis des  $H_2$ -Atemtests

wurde somit als Anzeichen für die vollständige Absorption des Testsubstrats Laktose während der Dünndarmpassage interpretiert. Die auch denkbare Möglichkeit einer wenig zur  $H_2$ -Produktion befähigten Bakterienflora hätte sich bei begründetem Verdacht durch eine zusätzliche Laktulosebelastung beurteilen lassen. Bei unzureichender Klärung der Symptomatik hätte sich eine Wiederholung des  $H_2$ -Atemtests mit Saccharose als Substrat empfohlen.

Fälle 2, 3 : Es handelt sich wohl um interessante Fälle eines familiären Disaccharidasenmangels. Am Anfang stand hier der Disaccharidasenbefund des zweijährigen Patienten, der auf einen angeborenen Saccharase - Isomaltasemangel schließen läßt. Zu dieser Diagnose passen auch das eindeutig positive Ausfallen des  $H_2$ -Atemtests nach Saccharosebelastung, sowie der klinische Eindruck. Der Vater des Patienten gab ähnliche Beschwerden an, reagierte jedoch auf eine Saccharosebelastung im  $H_2$ -Atemtest ohne jegliche  $H_2$ -Produktion. Eine Wiederholung des Tests mit Laktose als Testsubstrat ergab dann einen eindeutig positiven Hinweis auf eine Laktoseintoleranz, die auch durch eine Saugbiopsie und die daraus ermittelten Disaccharidasenwerte bestätigt werden konnte.

Fall 4 : Der relativ geringe Wert von 2,5 ppm  $H_2$  im  $H_2$ -Atemtest überrascht etwas angesichts der in der Biopsie festgestellten erniedrigten Disaccharidasenaktivitäten. pH - Wert - Untersuchungen gewonnener Stuhlproben, sowie eine zusätzliche Laktulosebelastung wären nützlich zur Beurteilung der Bakterienflora. Andererseits könnte wie im Fall 1 eine lokale Begrenzung der Schleimhautschädigung auf das in der Dünndarmbiopsie erfaßte Gebiet die Befundkonstellation ausreichend erklären.

Fall 6 : Bei dem eineinhalbjährigen Mädchen handelte es sich um eine kleine Zöliakiepatientin, bei der wir im Sinne einer Verlaufsbeobachtung unter gliadinfreier Kost mehrere  $H_2$ -Testergebnisse nach Laktulosebelastung zu mehreren Disaccharidasenbestimmungen in Beziehung setzen konnten. Während die Disaccharidasenbestimmungen zunächst hinsichtlich der Laktaseaktivität keine Besserung vermuten ließen, deuteten



sowohl die stereomikroskopischen Befunde, als auch die Ergebnisse der  $H_2$ - Testungen auf eine deutliche Besserung des Krankheitsgeschehens unter glutenfreier Kost hin. Dies entsprach auch dem klinischen Eindruck. Möglicherweise ließe sich somit der  $H_2$ - Atemtest als ein besonders geeignetes Instrument zur Verlaufsbeobachtung chronischer Krankheitsverläufe, bzw. zur Therapiekontrolle einsetzen ( Abb. 8 ).

Fall 7: Der zweijährige Patient war durch seit Geburt bestehende, chronisch wässrige Diarrhöen aufgefallen. Sowohl die Bestimmung der Disaccharidasen, als auch die positive Familienanamnese - der Vater litt seit mehr als 15 Jahren nach Einnahme verschiedener Milchprodukte ebenfalls unter Unverträglichkeitserscheinungen und zeigte bei entsprechender Testung hochpositive  $H_2$ - Werte bis 135 ppm - legten den Verdacht eines familiären Laktasemangels nahe. Der negative  $H_2$ - Test des Patienten muß somit mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die mangelnde Befähigung seiner Darmflora zur Wasserstofffreisetzung aus nicht absorbiertem Milchzucker zurückgeführt werden. Stuhluntersuchungen auf Säuregehalt und reduzierende Substanzen, sowie ein zusätzlicher  $H_2$ - Atemtest nach Laktulosebelastung sollten wertvolle, ergänzende Informationen liefern.

Fall 9 : Bei klaren anamnestischen Hinweisen auf eine Rohrzuckerunverträglichkeit sowie einer Dünndarmbiopsie, die einen Saccharase - Isomaltasemangel beweist, bestätigt dieser Fall möglicherweise das schon öfters beschriebene Versagen des  $H_2$ - Atemtests bei antibiotischer Behandlung.

Fälle 11, 12 : Beide Säuglinge verfügten über eine wasserstoffproduzierende Bakterienflora, wie die Basisproduktion von 54, bzw. 5 ppm  $H_2$  zeigte. Bei der Laktosebelastung ergab sich in beiden Fällen eine Zunahme der Wasserstoffkonzentra-

tion  $\Delta H_2$  von 6 ppm. Bei normalen Disaccharidasen, normalen Stühlen unter Belastung, sowie der aus Abschnitt V der Arbeit hervorgehenden Unsicherheit in der Abgrenzung physiologischer von pathologischer  $H_2$ -Produktion im Säuglingsalter kann hier trotz eines leicht positiven  $H_2$ -Atemtests Laktose nicht mit Sicherheit als Auslöser der in der Anamnese beider Kinder beschriebenen chronischen Diarrhöen identifiziert werden.

Fall 13 : Im Gegensatz zu den beiden vorangehenden Fällen spricht die Kombination eines hochpositiven  $H_2$ -Atemtests mit einer erniedrigten Laktaseaktivität für eine Beteiligung mit der Nahrung angebotener Laktose am klinischen Erscheinungsbild.

Fall 14 : Das Ergebnis des  $H_2$ -Atemtests weist auf eine Laktosemalabsorption während der Dünndarmpassage hin. Das Vorliegen einer auch klinisch relevanten Laktoseintoleranz läßt sich jedoch aus den vorliegenden Daten nicht mit Sicherheit beweisen.

Fall 19 : Sowohl das klinische Bild, als auch der lichtmikroskopische, histologische, sowie enzymatische Biopsiefund lassen keinen Zweifel an der Diagnose einer Zöliakie. Beim  $H_2$ -Atemtest am noch nicht diätetisch anbehandelten Patienten fiel eine deutliche  $H_2$ -Basisproduktion von 94 ppm  $H_2$  auf, die unter Laktosebelastung leicht abnahm. Es ist zu erwägen, ob nicht - passend zu den Enzymaktivitäten - die Basisproduktion zumindest teilweise auf eine Malabsorption von Saccharose zurückzuführen ist, und sich bei einer Belastung mit Saccharose ein positiver  $H_2$ -Atemtest ergeben hätte.

Als Folgerung aus den eben dargestellten Fallbeispielen sollte herausgestellt werden, daß isolierte Testergebnisse sowohl des  $H_2$ -Atemtests, als auch der Disaccharidasenbestim-

mungen stets mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Eine Kombination beider Tests nach einer sorgfältigen Erhebung der Anamnese und der klinischen Symptome sollte jedoch in der Lage sein, die Mehrzahl der untersuchten Fälle fraglicher Malabsorptionszustände zu klären.

## VII. Zusammenstellung der Beurteilungsprobleme, sowie mögliche Indikationen für den $H_2$ - Atemtest

Nach der Darstellung eigener Erfahrungen mit dem  $H_2$ - Atemtest sei abschließend versucht, eine Liste derjenigen Punkte zu erstellen, die eine Beurteilung der Testergebnisse erschweren und bei jeder Durchführung des  $H_2$ - Atemtests beachtet werden sollten:

1. Qualität der Atemproben: Jede Atemprobe sollte auf eine Durchmischung mit Außenluft hin untersucht werden, um eine Standardisierung der Testergebnisse zu gewährleisten. Richtlinien hierzu wurden in Teil IV der Arbeit aufgezeigt. Ein Hyperventilationseffekt sollte weitestgehend vermieden werden, da er quantitativ praktisch nicht abgeschätzt werden kann.
2. Individuelle Unterschiede in der  $H_2$ - Produktionsfähigkeit der Bakterienflora: Jegliche die Bakterienflora des Dickdarms beeinflussende Therapie sollte - wenn möglich - geraume Zeit vor der Versuchsdurchführung abgesetzt werden. Jedoch auch ohne therapeutische Interventionen muß mit starken individuellen Unterschieden bezüglich der  $H_2$ - Produktionsfähigkeit der Bakterienflora gerechnet werden. Insbesondere scheint sich eine Ansäuerung des Darminhalts hemmend auf die Wasserstofffreisetzung auszuwirken. Ergänzende Stuhl - pH-Wert - Bestimmungen sowie standardisierte Belastungen mit dem nicht resorbierbaren Disaccharid Laktulose liefern wertvolle Aufschlüsse.
3.  $H_2$ - Produktion bei Säuglingen: Eine  $H_2$ -Produktion im Säuglingsalter ohne klinische Symptomatik sollte nicht von vorne herein als pathologisch gewertet werden, da im Säuglingsalter die Disaccharidabsorptionsfähigkeit des Dünndarms generell nicht auszureichen scheint, um eine vollständige Ab-

sorption der Disaccharide im Dünndarmbereich zu gewährleisten und somit bei normal ernährten Säuglingen stets mit einer u.U. deutlichen  $H_2$ - Basisproduktion zu rechnen ist. Eine starke Produktionszunahme  $\Delta H_2$  nach definierter Kohlenhydratbelastung kann bei vorhandener Symptomatik allerdings sicher als Indiz für eine auch klinisch relevante Malabsorption gelten.

4. Unterschiedliche Absorptionsraten für im Dickdarm produzierten Wasserstoff: Zahlreiche Hinweise in der Literatur, sowie eigene Erfahrungen lassen vermuten, daß der Anteil des zur Absorption gelangenden und damit nach einer einmaligen Kreislaufpassage über die Lungen abgeatmeten Wasserstoffs innerhalb weiter Grenzen schwankt. Faktoren wie Angst, Schlaf, Obstipation, etc. werden in diesem Zusammenhang diskutiert ( 9, 48 ). Insbesondere scheinen jedoch Anzeichen dafür vorzuliegen, daß Niedrigproduzenten einen Großteil des entstehenden Wasserstoffs über die Lungen abatmen, während bei Hochproduzenten verhältnismäßig viel  $H_2$  in Form von Winden rektal abgeht ( 9 ).

5. Durchführung während akuter Diarrhöen: Die Aussagekraft des  $H_2$ - Atemtests während akuter Durchfallserkrankungen muß als vermindert eingeschätzt werden, da aufgrund mehrerer Faktoren mit einer deutlichen Abnahme der  $H_2$ - Produktion durch die Bakterienflora zu rechnen ist.

6. Mögliche bakterielle Dünndarmbesiedelung: In - allerdings seltenen - Fällen pathologischer bakterieller Dünndarmbesiedelung wird der  $H_2$ - Atemtest innerhalb relativ kurzer Zeit nach Gabe des Testsubstrats hochpositive Wasserstoffwerte anzeigen, ohne daß dies als Anhalt für eine unvollständige Absorption des Kohlenhydrats während der Dünndarmpassage zu werten ist ( 35 ).

Ist eine sorgfältige Erwägung der eben dargestellten Punkte gesichert, so seien folgende Indikationen für die Anwendung

des  $H_2$ - Atemtests herausgestellt:

1. ) Verdacht auf primäre oder sekundäre Mono-, bzw. Disaccharidintoleranz
2. ) Verlaufbeobachtungen unter verschiedenen therapeutischen Maßnahmen
3. ) Ermittlung von Toleranzgrenzen für Kohlenhydrate
4. ) Hinweis auf bakterielle Dünndarmbesiedelung aufgrund des frühen Erscheinens von Wasserstoff in der Ausatemungsluft

#### VIII. Zusammenfassung

Zahlreiche Untersuchungsverfahren wurden zur Klärung fraglicher kindlicher Disaccharidmalabsorptionszustände vorgeschlagen, leiden aber ausnahmslos unter meist schon in der Testkonzeption angelegten Mängeln. Fortschritte konnten durch die Einführung des hochspezifischen, wenig invasiven  $H_2$ - Atemtests auch für den Bereich der Pädiatrie erzielt werden. Die Schwierigkeit der Gewinnung expiratorischer Gasproben bei der Durchführung des Tests an Säuglingen und Kleinkindern läßt sich durch eine die Wasserstoffbestimmung begleitende Analyse des  $CO_2$ - Gehalts der jeweiligen Gasprobe weitgehend beseitigen. Durch die damit ermöglichte Qualitätsbeurteilung expiratorischer Gasproben werden die Ergebnisse verschiedener  $H_2$ - Atemtests vergleichbar. Standardisierte Aussagen lassen sich durch die Anwendung einer hierzu im ersten Hauptteil der vorliegenden Arbeit entwickelten Formel, sowie anhand eines Konversionsdiagramms treffen.

Im zweiten Hauptteil der Arbeit wurden die Wasserstofftagesprofile von 45 gastroenterologisch unauffälligen Säuglingen mit deren  $H_2$ - Produktionsverhalten nach Gabe einer

einmaligen Dosis von 0,5 g / kg KG des nicht resorbierbaren Disaccharids Laktulose verglichen, um so Aussagen über Normalwerte dieser bisher wenig untersuchten Altersgruppe treffen zu können. Dabei fiel zunächst eine große individuelle Streubreite maximaler Wasserstoffwerte in den Tagesprofilen ( 0 - 226 ppm  $H_2$  ) auf. Nahezu im selben Ausmaß ( 0 - 225 ppm  $H_2$  ) streuten die unter Laktulosebelastung erzielten Wasserstoffwerte  $\Delta H_2$ , wobei sich das  $\Delta H_2$  aus der Differenz maximal beobachteter  $H_2$ - Exkretion und vor der Belastung registrierter  $H_2$ - Basalexkretion errechnet. Es besteht eine signifikante Korrelation ( Spearmanscher Rang - Korrelationskoeffizient  $r_s = 0,6098$ ;  $p < 0,01$  ) zwischen den im Tagesprofil und den bei Belastung erzielten Werten. Es muß demnach vermutet werden, daß Säuglinge generell nicht in der Lage sind, Disaccharide während der Dünndarmpassage vollständig zu absorbieren. Unterschiedliche  $H_2$ - Werte bei der Testung dürften im wesentlichen auf individuelle Schwankungen im Wasserstoffproduktionsverhalten der jeweiligen Bakterienflora zurückzuführen sein. Ein Zusammenhang zwischen den bei Laktulosebelastung registrierten  $H_2$ - Werten und dem laxativen Effekt des Testsubstrats besteht nicht. Aussagen über eine Zunahme der GesamtabSORPTIONSKAPAZITÄT des kindlichen Dünndarms für Laktose während des ersten Lebensjahres können anhand der vorliegenden Daten nicht getroffen werden.

Im dritten Hauptteil wurden die Resultate von 21 Disaccharidasenbestimmungen bei 19 einer Disaccharidmalabsorption verdächtigten Kindern aller Altersstufen den Ergebnissen des  $H_2$ - Atemtests derselben Kinder nach Gabe des vermutlich für die Beschwerden verantwortlichen Disaccharids gegenübergestellt. Bei ansonsten übereinstimmenden Ergebnissen führte der  $H_2$ - Atem-

test bei normalen Enzymwerten dreimal zum Nachweis einer Malabsorption. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß mit dem  $H_2$ - Atemtest die GesamtabSORPTIONSKAPAZITÄT des Dünndarms erfaßt wird, während die Dünndarmbiopsie nur die Beurteilung eines begrenzten Dünndarmabschnitts erlaubt. Viermal waren die Enzymaktivitäten erniedrigt, während im  $H_2$ - Atemtest keine Wasserstoffexkretion festzustellen war. Dies könnte sowohl auf eine mit der Biopsie erfaßte, lokal begrenzte Schädigung der Dünndarmmukosa bei insgesamt gering eingeschränkter Absorptionsleistung des Dünndarms, wie auch auf eine nicht zur Wasserstofffreisetzung befähigte Bakterienflora zurückgeführt werden. Eine Entscheidung kann aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht getroffen werden, sollte jedoch durch zusätzliche Untersuchungsverfahren ( Laktulosebelastung, Bestimmung des Stuhl - pH - Wertes ) möglich sein.

## Literatur

1. Altman, P.L.; Dittmer, D.S. ( Ed. )  
Respiration and Circulation.  
Federation of American Societies for Experimental Biology, Bethesda / Maryland. 1. Auflage, S. 21 - 23, 1971
2. Anderson, C.M.; Burke, V. ( Ed. )  
Paediatric Gastroenterology.  
Blackwell Scientific Publications. 1. Auflage, S. 201 ff, 1975
3. Auricchio, S.; Rubino, A.; Mürset, G.  
Intestinal glycosidase activities in the human embryo, fetus, and newborn.  
Pediatrics 944 - 954, 1965
4. Bayless, T.M.; Huang, S.S.  
Recurrent abdominal pain due to milk and lactose intolerance in school-aged children.  
Pediatrics 47: 1029 - 1032, 1971
- 4a. Bergmann, H.  
Über den Beginn der  $H_2$ - Abatmung bei gesunden Neugeborenen, die  $H_2$ - Abatmung darmgesunder Säuglinge und den Lactose - $H_2$ - Atemtest in der Diagnostik der intestinalen Kohlehydrat-Malabsorption des Kindes.  
Inaugural - Dissertation, München, 1984

5. Bond, J.H.; Levitt, M.D.  
Use of pulmonary hydrogen (  $H_2$  ) measurements to quantitate carbohydrate absorption.  
The Journal of Clinical Investigation 51: 1219 - 1225, 1972
6. Bond, J.H.; Levitt, M.D.  
Use of breath hydrogen (  $H_2$  ) in the study of carbohydrate absorption.  
Digestive Diseases 22: 379 - 382, 1977
7. Bond, J.H.; Currier, B.E.; Buchwald, H.; Levitt, M.D.  
Colonic Conservation of Malabsorbed Carbohydrate.  
Gastroenterology 78: 444 - 447, 1980
8. Calloway, D.H.; Colosito, D.J.; Mathews, R.D.  
Gases produced by human intestinal microflora.  
Nature 11: 1238 - 1239, 1966
9. Calloway, D.H.; Murphy, E.L.  
The use of expired air to measure intestinal gas formation.  
Ann NY Acad Sci 150: 82, 1968
10. Calloway, D.H.; Murphy, E.L.; Bauer, D.  
Determination of lactose intolerance by breath analysis.  
American Journal of Digestive Diseases 14: 811 - 815, 1969

11. Chiles, C.; Watkins, J.B.; Barr, R.; Psai, P.Y.;  
Goldman, D.A.  
Lactose utilization in the newborn: Role of colonic flora.  
Pediatr. Res. 13: 365, 1979
12. Cummings, J.H.  
Short chain fatty acids in the human colon.  
Gut 22: 763 - 779, 1981
13. Dahlqvist, A.  
Method for assay of intestinal disaccharidases.  
Analyt. Biochem. 7: 18 - 25, 1964
14. Dahlqvist, A.; Lindberg, T.  
Development of the intestinal disaccharidase and alkaline  
phosphatase activities in the human fetus.  
Clin. Sci. 30: 517 - 528, 1966
15. Douwes, A.C.; Fernandes, J.; Degenhart, H.  
Improved accuracy of lactose tolerance test in children,  
using expired  $H_2$  measurement.  
Archives of Disease in Childhood 53: 939 - 942, 1978
16. Douwes, A.C.; Fernandes, J.; Rietveld, W.  
Hydrogen breath test in infants and children: sampling  
and storing expired air.  
Clinica chimica acta 82: 293 - 296, 1978

17. Douwes, A.C.; Oosterkamp, R.F.; Fernandes, J.; Los, T.; Jongbloed, A.A.  
Sugar malabsorption in healthy neonates estimated by breath  $H_2$ .  
Archives of Disease in Childhood 55: 512 - 515. 1980
18. Durand, P.; Martino, A.M.; Lamedica, G.M.  
Diagnosis of carbohydrate intolerance diarrhoeas by stool chromatography.  
Lancet ii: 374, 1961
19. Fenn, W.O.; Rahn, H. ( Section Editors )  
Handbook of Physiology  
Section 3: Respiration ( Volume 1 )  
American Physiological Society, WASHINGTON D.C. S. 150,  
840 - 841, 1964
20. Fernandes, J.; Vos, C.E.; Douwes, A.C.; Slotema, E.; Degenhart, H.J.  
Respiratory hydrogen excretion as a parameter for lactose malabsorption in children.  
The American Journal of Clinical Nutrition 31: 597 - 602, 1978

21. Gardiner, A.J.; Tarlow, M.J.; Sutherland, I.T.;  
Sammons, H.G.  
Collection of breath for hydrogen estimation.  
Archives of Disease in Childhood 56: 125 - 127, 1981
22. Gardiner, A.J.; Tarlow, M.J.; Symonds, J.; Hutchinson,  
J.G.; Sutherland, I.T.  
Failure of the hydrogen breath test to detect primary  
sugar malabsorption.  
Archives of Disease in Childhood 56: 368 - 372, 1981
23. Garza, C.; Scrimshaw, N.  
Relationship of lactose intolerance to milk intolerance  
in young children.  
Am. Clin. Nutr. 29: 192 - 196, 1976
24. Gilat, T.; Ben Hur, H.; Gelman-Malachi, E.; Terdiman, R.;  
Peled, Y.  
Alterations of the colonic flora and their effect on  
the hydrogen breath test.  
Gut 19: 602 - 605, 1978
25. Hadorn, B.  
Über einige biochemische Untersuchungsmethoden zur Ab-  
klärung des Malabsorptionssyndroms im Kindesalter.  
Pädiat.FortbildK. Praxis, Vol 30, pp 1 - 10, 1971

26. Harrison, M., Walker - Smith, J.A.  
Reinvestigation of lactose intolerant children: lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, disaccharidase activity, and lactose tolerance tests.  
Gut 18: 48 - 52, 1977
- 26a. Hoffmann, K.; Mossel, D.A.A.; Korus, W.; van de Kamer, J.H.  
Untersuchungen über die Wirkungsweise der Lactulose (  $\beta$  - Galactosido - Fructose ) im Darm.  
Klinische Wochenschrift Jg. 42 Heft 3: 126 - 130, 1964
27. Holzel, A.  
Sugar malabsorption due to deficiencies of disaccharidase activities and of monosaccharide transport.  
Archives of Disease in Childhood 42: 341 - 352, 1967
28. Hyams, J.S.; Stafford, R.J.; Grand, R.J.; Watkins, J.B.  
Correlation of lactose breath hydrogen test, intestinal morphology, and lactase activity in young children.  
The Journal of Pediatrics 97: 609 - 612, 1980
29. Isokoski, M.; Jussila, J.; Sarna, S.  
A simple screening method for lactose malabsorption.  
Gastroenterology 62: 28 - 32, 1972
30. James, W.P.T.  
Intestinal absorption in protein caloric malnutrition.  
Lancet i: 795, 1968

31. James, W.P.T.  
Comparison of three methods used in the assessment of  
carbohydrate absorption in malnourished children.  
Archives of Disease in Childhood 47: 531 - 536, 1972
32. Kerry, K.R.; Anderson, Ch. M.  
A ward test for sugar in faeces.  
Lancet i: 981 - 982, 1964
33. Krasilnikoff, P.A.; Gudmand - Høyer, E.; Moltke, H.H.  
Diagnoxtic value of disaccharide tolerance tests in children.  
Acta Paediatr. Scand 64: 693 - 698, 1975
34. Levitt, M.D.; French, P.; Donaldson, R.M.  
Use of hydrogen and methane excretion in the study of  
the intestinal flora.  
J. Lab. Clin. Med. 72: 988 - 989, 1968
35. Levitt, M.D.  
Production and excretion of hydrogen gas in man.  
N. Engl. J. Med. 281: 122 - 127, 1969
36. Levitt, M.D.; Donaldson, R.M.  
Use of respiratory hydrogen (  $H_2$  ) excretion to detect  
carbohydrate malabsorption.  
J. Lab. Clin. Med. 75: 937 - 945, 1970

37. Lifschitz, C.H.; Irving C.S.; Gopalakrishna, G.S.;  
Evans, K.; Nichols, B.L.  
Carbohydrate malabsorption in infants with diarrhea  
studied with the breath hydrogen test.  
J. Pediatr. 102: 371 - 375, 1983
38. Mac Lean, W.C.; Fink, B.B.  
Lactose malabsorption by premature infants: Magnitude  
and clinical significance.  
The Journal of Pediatrics 97: 383 - 388, 1980
39. Maffei, H.V.L.; Metz, G.L.; Jenkins, D.J.A.  
Hydrogen breath test: Adaption of a simple technique  
to infants and children.  
Lancet ii: 1110 - 1111, 1976
40. Maffei, H.V.L.; Metz, G.; Bampoe, V.; Herman, S.;  
Brook, C.G.D.  
Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath  
test, in infants and children with chronic diarrhoea.  
Archives of Disease in Childhood 52: 766 - 771, 1977
41. Mc Gill, D.B.; Newcomer, A.D.  
Comparison of venous and capillary blood samples in  
lactose tolerance testing.  
Gastroenterology 53: 371 - 374, 1967

42. Mc Michael, H.B.; Webb, J.; Dawson, A.M.  
Lactase deficiency in adults. A cause of "functional"  
diarrhoea.  
Lancet ii: 717 - 720, 1965
43. Mc Neil, N.I.; Cummings, J-H.; James, W.P.T.  
Short chain fatty acid absorption by the human large  
intestine  
Gut 19: 819 - 822, 1978
44. Mc Neish, A.S.; Sweet, E.M.;  
Lactose intolerance in childhood coeliac disease.  
Archives of Disease in Childhood 43: 433 - 437, 1968
45. Messer, M.; Dahlgqvist, A.  
A one - step ultramicro method for the assay of in-  
testinal disaccharidases.  
Ann. Biochem. Biophys. 14: 376 - 392, 1966
46. Metz, G.; Gassull, M.A.; Drasar, B.S.; Jenkins, D.J.A.;  
Blendis, L.M.  
Breath - hydrogen test for small intestinal bacterial  
colonisation.  
Lancet ii: 668 - 669, 1976

47. Metz, G.; Gassull, M.A.; Leeds, A.R.; Blendis, L.M.; Jenkins, D.J.A.  
A simple method of measuring breath hydrogen in corbo-  
hydrate malabsorption by end - expiratory sampling.  
Clinical Science and Molecular Medicine 50: 237 - 240, 1976
48. Metz, G.; Jenkins, D.J.A.  
Breath hydrogen during sleep.  
Lancet ii: 145 - 146, 1977
49. Murphy, E.L.  
Flatus.  
NASA document SP - 70  
Conference on nutrition in space and related waste prob-  
lems, Tampa / Fla: 255 - 259, 1964
50. Newcomer, A.; Mc Gill, B.  
Disaccharidase activity in the small intestine: Pre-  
valence of lactase deficiency in 100 healthy subjects.  
Gastroenterology 53: 881 - 889, 1967
51. Newcomer, A.D.; Mc Gill, D.B.; Thomas P.J.; Hofmann, A.F.  
Prospective comparison of indirect methods for detecting  
lactase deficiency.  
N. Engl. J. Med. 293: 1232 - 1236, 1975

52. Niu, H.-C.; Schoeller, D.A.; Klein, P.D.  
Improved gas chromatographic quantitation of breath  
hydrogen by normalization to respiratory carbon dioxide.  
J. Lab. Clin. Med. 94: 755, 1979
53. Nose, O.; Iida, Y.; Kai, H.; Harada, T.; Ozawa, M.;  
Yabuuchi, H.  
Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption  
in infants and children.  
Archives of Disease in Childhood 54: 436 - 440, 1979
54. Perman, J.A.; Barr, R.G.; Watkins, J.B.  
Sucrose malabsorption in children: Noninvasive diagnosis  
by interval breath hydrogen determination.  
The Journal of Pediatrics 93: 17 - 22, 1978
55. Perman, J.A.; Modler, S.; Olson, A.C.;  
Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates  
by colonic bacterial flora.  
J. Clin. Invest. 67: 643 - 650, 1981
56. Salmon, P.R.; Read, A.E.; Mc Carthy, C.F.  
An isotope technique for measuring lactose absorption.  
Gut 10: 685 - 689, 1969.

57. Sasaki, Y.; Lio, M.; Kameda, H.; Veda, H.; Aoyagi, T.; Christopher, N.L.; Bayless, T.M.; Wagner, H.N.  
Measurement of  $^{14}\text{C}$  lactose absorption in the diagnosis of lactose deficiency.  
J. Lab. Clin. Med. 76: 824 - 835, 1970
58. Schmidt, R.F.; Thews, G. ( Herausgeber )  
Physiologie des Menschen, Springer - Verlag Berlin .  
Heidelberg . New York . 19. Auflage; S.474, 1977
59. Solomons, N.W.; Viteri, F.E.; Hamilton, L.H.  
Applicatoon of a simple gas chromatographic technique for measuring breath hydrogen.  
J. Lab. Clin. Med. 90: 856 - 862, 1977
60. Solomons, N.W.; Viteri, F.; Rosenberg, I.  
Development of an interval sampling hydrogen (  $\text{H}_2$  )  
breath test for carbohydrate malabsorption in children.  
Evidence for a circadian pattern of breath  $\text{H}_2$  concentration.  
Pediat. Res. 12: 816 - 823, 1978
61. Solomons, N.W.; Garcia, R.; Schneider, R.; Viteri, F.E.; Argueta von Kaenel, V.  
 $\text{H}_2$  breath tests during diarrhea.  
Acta Paediatr. Scand 68: 171 - 172, 1979

62. Steiniger, U.; Theile, H. ( Herausgeber )  
Funktionsdiagnostik im Kindesalter.  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1. Auflage, 1974
  
63. Varkonyi, T.; Gergely, G.; Varro, V.  
The ultrastructure of the small intestinal mucosa in  
the developing human fetus.  
Scand. J. Gastroenterol. 9: 495 - 500, 1974
  
64. Weijers, H.A.; Kamer, J.H. Van de; Dicke, W.K.;  
Ijsseling, J.  
Diarrhoea caused by deficiency of sugar-splitting enzymes.  
Acta paediat. belg. 50: 55 - 71, 1961

Anhang

| Wertepaar | vor der Hyperventilation |                      | nach der Hyperventilation |                      | CO <sub>2</sub> nachher/<br>CO <sub>2</sub> vorher | H <sub>2</sub> nachher/<br>H <sub>2</sub> vorher |
|-----------|--------------------------|----------------------|---------------------------|----------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
|           | pO <sub>2</sub> (mm Hg)  | H <sub>2</sub> (ppm) | pO <sub>2</sub> (mm Hg)   | H <sub>2</sub> (ppm) |                                                    |                                                  |
| I         | 41,5                     | 172                  | 20,2                      | 41                   | 0,38                                               | 0,24                                             |
| II        | 37,0                     | 131                  | 22,9                      | 53                   | 0,53                                               | 0,40                                             |
| III       | 38,3                     | 105                  | 20,9                      | 30                   | 0,44                                               | 0,29                                             |
| IV        | 40,7                     | 170                  | 23,1                      | 51                   | 0,47                                               | 0,30                                             |
| V         | 41,8                     | 148                  | 27,3                      | 47                   | 0,58                                               | 0,32                                             |
| VI        | 41,0                     | 120                  | 23,5                      | 46                   | 0,49                                               | 0,38                                             |
|           |                          |                      |                           |                      | $\bar{m} = 0,48$                                   | $\bar{m} = 0,32$                                 |

Tabelle ( 1 )

Tab. ( 2a )

|      |            | TAGESPROFIL                       |                        |                            |                  | LAKTULOSEBELASTUNG                       |                                                 |              |           | STUHBESCHAFFENHEIT |             | Besonderheiten        |
|------|------------|-----------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------------|-------------|-----------------------|
|      |            | höchster $H_2$ -Wert (ppm $H_2$ ) |                        | höchster $H_2$ -Wert (ppm) |                  | $\Delta H_2 = H_{2max} - H_{2bas}$ (ppm) | $\emptyset$ = normal<br>+ = weich, ++ = wässrig | Tagessprofil | Belastung |                    |             |                       |
| Fall | Geschlecht | Alter (Jahre)                     | gemessen (bei $pO_2$ ) | korrigiert                 | t                | gemessen (bei $pO_2$ )                   | korrigiert                                      |              |           | t (nach Bel., h)   | $H_{2bas}$  | Tagessprofil          |
| 1    | m          | 3 1/2                             | 117 (30,0)             | 102                        | 13 <sup>50</sup> | 54 (24,1)                                | 63                                              | 1            | 5         | $\emptyset$        | +           |                       |
| 2    | m          | 3 1/2                             | 54 (23,9)              | 64                         | 10 <sup>45</sup> | 70 (27,4)                                | 69                                              | 2 1/2        | 29        | $\emptyset$        | $\emptyset$ | Zwilling <sub>2</sub> |
| 3    | m          | 1 3/4                             | 115 (24,9)             | 128                        | 18 <sup>45</sup> | 140 (24,5)                               | 160                                             | 2 1/2        | 92        | +                  | +           |                       |
| 4    | m          | 2 1/2                             | 3 (16,5)               | 6                          | 17 <sup>30</sup> | 63 (16,6)                                | 131                                             | 3 1/2        | 131       | $\emptyset$        | ++          |                       |
| 5    | m          | 1 3/4                             | 6,5 (26,7)             | 6,5                        | 17 <sup>55</sup> | 32 (22,5)                                | 41                                              | 3            | 31        | $\emptyset$        | $\emptyset$ |                       |
| 6    | m          | 1 1/4                             | 13 (21,5)              | 18                         | 7 <sup>30</sup>  | 40 (29,5)                                | 36                                              | 3 1/2        | 18        | $\emptyset$        | $\emptyset$ |                       |
| 7    | m          | 9 1/4                             | 8 (19,4)               | 13                         | 17 <sup>04</sup> | 0,5 (21,0)                               | 1                                               | 1 1/2        | 1         | $\emptyset$        | $\emptyset$ |                       |
| 8    | m          | 6 3/4                             | 16 (18,8)              | 27                         | 18 <sup>02</sup> | 5 (17,4)                                 | 10                                              | 3 1/2        | 10        | $\emptyset$        | +           |                       |
| 9    | w          | 9 1/2                             | 5 (24,5)               | 6                          | 16 <sup>54</sup> | 77 (18,3)                                | 136                                             | 2            | 136       | $\emptyset$        | $\emptyset$ | etern. Frühgeburt     |
| 10   | m          | 4                                 | 8 (36,1)               | 5                          | 9 <sup>50</sup>  | 1 (22,1)                                 | 1                                               | 3 3/4        | 1         | $\emptyset$        | +           |                       |
| 11   | m          | 3 1/4                             | 1 (19,8)               | 2                          | 7 <sup>43</sup>  | 1 (14,4)                                 | 3                                               | 1            | 3         | $\emptyset$        | ++          |                       |
| 12   | w          | 1 3/4                             | 2 (20,1)               | 3                          | 8 <sup>43</sup>  | 52 (26,1)                                | 54                                              | 2 1/2        | 54        | $\emptyset$        | +           |                       |

Tab. ( 2b )

|      |            |             | TAGESPROFIL                       |                        | LAKTULOSEBELASTUNG |                      |                            |                        | STUHLBESCHAFFENHEIT |                    | Besonderheiten |                                          |                                                |             |
|------|------------|-------------|-----------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|------------------------|---------------------|--------------------|----------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------|
|      |            |             | höchster $H_2$ -Wert (ppm $H_2$ ) | gemessen (bei $pO_2$ ) | korrigiert         | t                    | höchster $H_2$ -Wert (ppm) | gemessen (bei $pO_2$ ) | korrigiert          | t (nach Bel., (h)) |                | $\Delta H_2 = H_{2max} - H_{2bas}$ (ppm) | $\emptyset$ = normal<br>+ = weich ++ = wässrig | Tagesprofil |
| Fall | Geschlecht | Alter (Mon) |                                   |                        |                    |                      |                            |                        |                     |                    |                |                                          |                                                |             |
| 13   | m          | 2 1/4       | 7 (21,0)                          | 10                     | 10 <sup>35</sup>   | 10 (15,1)            | 25                         | 2                      | 25                  | $\emptyset$        | +              |                                          |                                                |             |
| 14   | m          | 2 1/4       | 11 (22,8)                         | 14                     | 7 <sup>34</sup>    | 6 (22,3)             | 8                          | 1 1/4                  | 0                   | $\emptyset$        | +              |                                          |                                                |             |
| 15   | m          | 3 Mo.       | 6 (13,5)                          | 18                     | 7 <sup>33</sup>    | 8 (14,8)             | 21                         | 1 1/2                  | 3                   | +                  | ++             |                                          |                                                |             |
| 16   | w          | 6 1/4       | 54 (28,4)                         | 50                     | 16 <sup>24</sup>   | 170 (28,8)           | 156                        | 2 1/2                  | 141                 | $\emptyset$        | +              |                                          |                                                |             |
| 17   | m          | 2           | 0 ( $pO_2$ bis 24,3)              |                        |                    | 0 ( $pO_2$ bis 24,2) |                            |                        | 0                   | $\emptyset$        | $\emptyset$    |                                          |                                                |             |
| 18   | w          | 5 3/4       | 22 (33,4)                         | 17                     | 17 <sup>04</sup>   | 39 (24,2)            | 45                         | 2                      | 45                  | $\emptyset$        | +              |                                          |                                                |             |
| 19   | w          | 3 1/2       | 48 (23,6)                         | 58                     | 14 <sup>25</sup>   | 45 (17,5)            | 86                         | 2                      | 86                  | +                  | +              |                                          |                                                |             |
| 20   | m          | 2 1/4       | 3 (28,0)                          | 3                      | 15 <sup>38</sup>   | 0,5 (16,1)           | 1                          | 3 1/2                  | 1                   | $\emptyset$        | +              |                                          |                                                |             |
| 21   | w          | 2 1/4       | 0 ( $pO_2$ bis 25,0)              |                        |                    | 0 ( $pO_2$ bis 22,1) |                            |                        | 0                   | $\emptyset$        | $\emptyset$    | Caporexin-Behandlung !                   |                                                |             |
| 22   | m          | 5           | 16 (13,8)                         | 47                     | 12 <sup>11</sup>   | 115 (17,1)           | 228                        | 3                      | 225                 | +                  | +              |                                          |                                                |             |
| 23   | m          | 7           | 0,5 (34,0)                        | 0,5                    | 9 <sup>53</sup>    | 0 ( $pO_2$ bis 35,8) |                            |                        | 0                   | $\emptyset$        | $\emptyset$    |                                          |                                                |             |
| 24   | m          | 2           | 21 (21,8)                         | 28                     | 12 <sup>00</sup>   | 17 (18,0)            | 31                         | 3                      | 28                  | +                  | +              |                                          |                                                |             |

Caporexin-Behandlung !

Tab. ( 2c )

|      |            |                               | TAESPROFIL                                          |            | LAKTULOSEBELASTUNG                  |                                 |                                                                     |                                       | STUHLBESCHAFFENHEIT |                   | Besonderheiten         |
|------|------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------------|------------------------|
|      |            |                               | höchster H <sub>2</sub> -Wert (ppm H <sub>2</sub> ) |            | höchster H <sub>2</sub> -Wert (ppm) |                                 | ΔH <sub>2</sub> =<br>H <sub>2max</sub> -<br>H <sub>2bas</sub> (ppm) | Tagesprofil<br>+ = weich ++ = wässrig |                     |                   |                        |
|      |            |                               | gemessen (bei pO <sub>2</sub> )                     | korrigiert | t                                   | gemessen (bei pO <sub>2</sub> ) |                                                                     |                                       | korrigiert          | t (nach Bel. (h)) |                        |
| Fall | Geschlecht | Alter (Mon)                   |                                                     |            |                                     |                                 |                                                                     |                                       |                     |                   |                        |
| 25   | w          | 6 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 2,5 (25,7)                                          | 2,5        | 15 <sup>15</sup>                    | 0 (pO <sub>2</sub> bis 23,4)    |                                                                     | 0                                     | +                   | ++                |                        |
| 26   | m          | 4 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> | 44 (19,4)                                           | 71         | 14 <sup>22</sup>                    | 67 (22,2)                       | 88                                                                  | 2                                     | 58                  | +                 | Zwilling <sub>1</sub>  |
| 27   | m          | 4 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> | 61 (17,1)                                           | 121        | 11 <sup>02</sup>                    | 62 (18,2)                       | 111                                                                 | 3                                     | 108                 | +                 | Zwilling <sub>2</sub>  |
| 28   | m          | 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> | 2 (29,3)                                            | 2          | 14 <sup>43</sup>                    | 3,5 (20,8)                      | 5                                                                   | 3                                     | 5                   | Ø                 | Deporexin-Behandlung ! |
| 29   | w          | 2                             | 0 (pO <sub>2</sub> bis 22,0)                        |            |                                     | 0 (pO <sub>2</sub> bis 20,0)    |                                                                     |                                       | 0                   | Ø                 | Deporexin-Behandlung ! |
| 30   | m          | 12                            | 0,5 (22,7)                                          | 0,5        | 14 <sup>55</sup>                    | 1 (21,0)                        | 1                                                                   | 3                                     | 1                   | Ø                 |                        |
| 31   | w          | 2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> | 10 (20,1)                                           | 15         | 9 <sup>37</sup>                     | 39 (20,0)                       | 60                                                                  | 3                                     | 60                  | Ø                 |                        |
| 32   | m          | 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 140 (19,4)                                          | 226        | 7 <sup>44</sup>                     | 60 (14,4)                       | 162                                                                 | 2                                     | 161                 | Ø                 | ++                     |
| 33   | m          | 2 <sup>1</sup> / <sub>4</sub> | 9 (28,4)                                            | 8          | 12 <sup>33</sup>                    | 0 (pO <sub>2</sub> bis 23,7)    |                                                                     |                                       | 0                   | Ø                 |                        |
| 34   | w          | 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 10 (29,0)                                           | 9          | 16 <sup>32</sup>                    | 19 (16,6)                       | 46                                                                  | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>         | 46                  | Ø                 | +                      |
| 35   | w          | 1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 9 (29,7)                                            | 8          | 9 <sup>25</sup>                     | 16 (22,2)                       | 21                                                                  | 2                                     | 21                  | Ø                 |                        |
| 36   | m          | 7 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> | 1 (24,0)                                            | 1          | 16 <sup>05</sup>                    | 38 (23,4)                       | 46                                                                  | 2 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>         | 46                  | Ø                 |                        |

|        | Tagesprofil | LAKTULOSEBELASTUNG                                  |                              |     |                                     |            |                   | STUHLBESCHAFFENHEIT                                               |              | Besonderheiten |                         |                       |
|--------|-------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|-----|-------------------------------------|------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------|----------------|-------------------------|-----------------------|
|        |             | höchster H <sub>2</sub> -Wert (ppm H <sub>2</sub> ) |                              |     | höchster H <sub>2</sub> -Wert (ppm) |            |                   | ΔH <sub>2</sub> =<br>H <sub>max</sub> -<br>H <sub>bas</sub> (ppm) | Stuhlsprofil |                |                         |                       |
|        |             | gemessen (bei pO <sub>2</sub> )                     | korrigiert                   | t   | gemessen (bei pO <sub>2</sub> )     | korrigiert | t (nach Bel. (h)) |                                                                   | +            |                | = weich<br>++ = wässrig |                       |
| Fall I | Geschlecht  | Alter (Mon)                                         |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
| 37     | m           | 7 1/2                                               | 6 (23,6)                     | 7   | 16 <sup>30</sup>                    | 10 (18,0)  | 18                | 2 1/2                                                             | 18           | Ø              | Ø                       |                       |
| 38     | m           | 3                                                   | 0 (pO <sub>2</sub> bis 21,2) |     |                                     | 1 (23,7)   | 1                 | 2                                                                 | 1            | Ø              | +                       | Clamoxyl-Behandlung ! |
| 39     | w           | 2 3/4                                               | 58 (19,4)                    | 93  | 17 <sup>28</sup>                    | 24 (15,5)  | 56                | 3                                                                 | 52           | +              | ++                      |                       |
| 40     | m           | 1 1/2                                               | 62 (18,0)                    | 113 | 15 <sup>42</sup>                    | 78 (21,6)  | 107               | 3                                                                 | 100          | +              | ++                      |                       |
| 41     | m           | 2                                                   | 60 (27,7)                    | 58  | 11 <sup>46</sup>                    | 52 (15,4)  | 124               | 1 1/2                                                             | 47           | Ø              | ++                      |                       |
| 42     | w           | 8 1/4                                               | 27 (26,9)                    | 27  | 10 <sup>29</sup>                    | 5 (21,3)   | 7                 | 3                                                                 | 7            | Ø              | ++                      |                       |
| 43     | w           | 2                                                   | 4,5 (24,4)                   | 5   | 7 <sup>12</sup>                     | 14 (23,6)  | 17                | 2                                                                 | 12           | Ø              | Ø                       |                       |
| 44     | w           | 3                                                   | 16 (22,0)                    | 21  | 15 <sup>09</sup>                    | 11 (25,4)  | 12                | 3                                                                 | 1            | Ø              | Ø                       |                       |
| 45     | w           | 3 Mo.                                               | 4 (20,3)                     | 6   | 8 <sup>52</sup>                     | 7 (22,3)   | 9                 | 3                                                                 | 9            | Ø              | Ø                       |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |
|        |             |                                                     |                              |     |                                     |            |                   |                                                                   |              |                |                         |                       |

Tab. ( 3a )

| Fall     | Geschl. | Alter   | Diagnose                                       | H <sub>2</sub> -ATBTEST                                       |                        | BIOPSIE                                                                   | Disaccharidasen<br>( $\mu\text{mol/min/g Prot.}$ ) * | Anmerkungen                                                                                                      |
|----------|---------|---------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |         |         |                                                | $\frac{\Delta H_2}{H_{2\max}} =$<br>H <sub>2</sub> bas. (ppm) | Stuhlbeschaffenheit    | lichtmikroskop.,<br>histol. Befund                                        |                                                      |                                                                                                                  |
| 1        | w.      | 4. J.   | Askeniden, Lamblien, nephot. Syndrom           | 0                                                             | normal                 | weitgehend normal strukturierte Dünndarmschleimhaut                       | M 86, I 23<br>S 25, L 17                             |                                                                                                                  |
| 2 a<br>b | m.      | 34 J.   | Laktasemangel, V.a. Saccharase-Isomaltinmangel | 0<br>122,5                                                    | normal<br>Diarth       | normal strukturierte Dünndarmschleimhaut                                  | M 22, I 56<br>S 32, L 6,4                            | Vater des Patienten 3                                                                                            |
| 3        | m.      | 2 J.    | Saccharase-Isomaltasemangel                    | 100                                                           | Diarth                 | normal strukturierte Dünndarmschleimhaut, geringe Entzündungszeichen      | M 116, I 9<br>S 5, L 63                              |                                                                                                                  |
| 4        | m.      | 16 J.   | Colitis ulcerosa 4 Mo. Enteritis               | 2,5                                                           | normal                 | normal strukturierte Dünndarmschleimhaut, $\emptyset$ Zottenatrophie      | M 66, I 18<br>S 22, L 11                             | wohl sek. Disaccharidasemangel, wie er auch bei c.u. beschrieben ist                                             |
| 5        | m.      | 1 J.    | Saccharase-, Isomaltasemangel                  | 37                                                            | kein weicher Stuhl     | stereomikroskopisch leichte, uncharakteristische Schleimhautveränderungen | M 19, I 6<br>S 5, L 20                               |                                                                                                                  |
| 6 a      | w.      | 11/2 J. | Coliakie                                       | 111                                                           | weiche Stühle          | subtotale Zottenatrophie (4.10.80)                                        | M 104, I 15<br>S 10, L 6                             |                                                                                                                  |
| b        |         |         |                                                | 52                                                            | vermehrt weiche Stühle | deutl. höhenreduzierte Zotten, jedoch Besserung (1.12.80)                 | M 123, I 37<br>S 28, L 6                             | glutenfrei ab 6. 10. 80                                                                                          |
| c        |         |         |                                                | 0                                                             | vermehrt weiche Stühle | partielle Zottenatrophie ( 24.2.81 )                                      | M 167, I 30<br>S 22, L 4                             | Abb. 8                                                                                                           |
| 7 a<br>b | m.      | 2 J.    | Laktasemangel                                  | 0<br>0                                                        | normal<br>normal       | stereomikroskopisch intakte Mukosa                                        | M 118, I 34<br>S 13, L 8                             | beim Vater des Patienten V.a. Laktasemangel (135 ppm H <sub>2</sub> nach Laktosebel.) $\emptyset$ Biopsiefbefund |

Tab. ( 30 )

| Fall | Geschl. | Alter    | Diagnose                                                | Substrat<br>(2g/kgG) | $H_2$ -ATBTEST<br>$\frac{ \Delta H_2 }{H_{2max} - H_{2bas}}$ (ppm) | Stuhlbeschaffenheit             | BIOPSIE<br>Lichtmikroskop**<br>histol. Befund                  | Disaccharidasen**<br>( $\mu$ mol/minivg Prot.) | Anmerkungen                                                   |
|------|---------|----------|---------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 8    | m.      | 11 J.    | Dystrophie bei Laktasemangel, Hyperlipoproteinämie II a | Laktose              | 33                                                                 | normal                          | stereomikroskopisch intakte Mikosa                             | M 122, I 35<br>S 28, L 5                       |                                                               |
| 9    | m.      | 4 J.     | rez. Diarrhöen bei Saccharase - Isomaltasemangel        | Saccharose           | 0                                                                  | normal                          | stereomikroskopisch intakte Mikosa                             | M 176, I 18<br>S 12, L 21                      | seit einer Woche Baycillinsäure wegen eitriger Angina         |
| 10   | w.      | 1 1/2 J. | Dystrophie bei Laktasemangel                            | Laktose              | 32                                                                 | normal                          | partielle bis subtotale Zottenatrophie                         | M 176, I 42<br>S 30, L 5                       |                                                               |
| 11   | w.      | 6 Mon.   | Leberzellschaden unkl. Genese, Dystrophie, V.a. KPI     | Laktose              | 6                                                                  | normal                          | gering reduzierte Zotten, schmaler Oberflächenepithelsaum      | M 289, I 95<br>S 69, L 41                      |                                                               |
| 12   | m.      | 6 Mon.   | chronisch wässrige Diarrhöen unklarer Genese            | Laktose              | 6                                                                  | normal                          | stereomikroskopisch intakte Mikosa                             | M 344, I 108<br>S 82, L 41                     |                                                               |
| 13   | m.      | 9 Mon.   | komb. part. Immundefekt, Dystrophie                     | Laktose              | 212                                                                | normal                          | ausgeprägte partielle Zottenatrophie                           | M 308, I 38<br>S 40, L 10                      | Bakterienfäulnis, Iso-citlinsäure bis zwei Tage vor Belastung |
| 14   | w.      | 1 1/2 J. | Verdacht auf Kufmüllersche Proteinintoleranz            | Laktose              | 51                                                                 | normal                          | stereomikroskopisch intakte Mikosa                             | M 211, I 60<br>S 56, L 26                      |                                                               |
| 15   | m.      | 1 1/2 J. | Colikie                                                 | Laktose              | 10                                                                 | normal                          | subtotale Zottenatrophie charakteristisch für Glutenteropathie | M 178, I 38<br>S 57, L 9                       | Colikie seit 1/2 Jahr bekannt und arbeitsfähig                |
| 16   | m.      | 6 J.     | Dystrophie bei Laktasemangel                            | Laktose              | 129                                                                | wässriger Stuhl unter Belastung | partielle Zottenatrophie                                       | M 241, I 48<br>S 45, L 4                       |                                                               |

| Fall         | Geschl. | Alter    | Diagnose                                             | H <sub>2</sub> -ATBTEST                |                                                                                       | BIOPSIE<br>Iltchmiskroskop.,<br>histol. Befund | Disaccharidasen<br>( $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g Prot.}$ )                                    | *<br>Anmerkungen        |                          |
|--------------|---------|----------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
|              |         |          |                                                      | Substrat<br>(2g/kgKG)                  | $\Delta \text{H}_2 =$<br>$\text{H}_{2\text{max}} -$<br>$\text{H}_{2\text{bas}}$ (ppm) |                                                |                                                                                                     |                         |                          |
| 17           | m.      | 1 1/2 J. | Dystrophie bei<br>Saccharase - Iso-<br>maltasemangel | Saccharose                             | 220                                                                                   | wässriger Stuhl<br>unter Belastung             | M 94, I 4<br>S 2, L 57                                                                              |                         |                          |
| 18           | w.      | 2 J.     | Dystrophie bei<br>Laktasemangel                      | Laktose                                | 58                                                                                    | normal                                         | M 180, I 33<br>S 60, L 3                                                                            |                         |                          |
| a<br>19<br>b | m.      | 1 J.     | Colikakie                                            | Laktose (23.3.81)<br>Laktose (22.4.81) | 0<br>0                                                                                | normal<br>normal                               | partielle Zottenatrophie<br>mit mäßiger chronischer<br>Entzündung der Dünndarm-<br>mukosa (23.3.81) | M 43, I 14<br>S 0, L 15 | glutenfrei ab<br>23.3.81 |

\* Normwerte für die Beurteilung der Disaccharidasen (  $\mu\text{mol} / \text{min} / \text{g Protein}$  )

M = Maltase : 111 - 1028

I = Isomaltase : 27 - 266

S = Saccharase : 25 - 191

L = Laktase : 15 - 129

### Danksagung

Großen Dank schulde ich den Schwestern der Dr. von Haunerschen Kinderklinik für ihre freundliche Mithilfe bei der Durchführung der Belastungen, Frau Dr. Hadmuthe Bergmann für die Einweisung in die Grundprinzipien des Testverfahrens und Herrn Dr. Stefan Endres für wertvolle Ratschläge bei der mathematischen Auswertung des Datenmaterials.

Mein besonderer Dank gilt natürlich Frau Dr. Bertele - Harms und Herrn Professor Dr. Harms für die Überlassung des Themas und die stets von großem Interesse geprägte, intensive Betreuung und Förderung während der Arbeit.



### Lebenslauf

|                |                                                                                               |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29. 1. 1957    | geboren in Augsburg                                                                           |
| 1963 - 1967    | Grundschule in Stadtbergen bei Augsburg                                                       |
| 1967 - 1973    | Neusprachliches Gymnasium bei St. Anna<br>in Augsburg                                         |
| 1973 - 1974    | Kentucky Country Day School in Louisville,<br>Kentucky, USA                                   |
| 1974 - 1976    | Neusprachliches Gymnasium bei St. Anna<br>in Augsburg, Reifeprüfung im Mai 1976               |
| 1976 - 1983    | Studium der Humanmedizin an der Ludwig-<br>Maximilians - Universität München                  |
| seit 1980      | Doktorand im gastroenterologischen Labor<br>der Universitätskinderklinik München              |
| Nov. 1983      | Approbation als Arzt                                                                          |
| 1984           | wissenschaftliche Tätigkeit im Stoff-<br>wechsellabor der Universitätskinderklinik<br>München |
| seit Aug. 1984 | zivildienstleistender Arzt an der Uni-<br>versitätskinderklinik München                       |





